



Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Facultad de Medicina

Av. 12 de Octubre 1076 y Roca
Apartado postal 17-01-2184
Fax: 2509-584
Telf: 2509-582
Quito - Ecuador

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Raquel Estefanía Gallardo Ávila** y **Carlos Andrés Arias Casierra** C.C. No. 171198884-8 y 171880920-3 respectivamente, autores del trabajo de graduación intitulado: **"FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON INFECCIONES POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE, KLEBSIELLA OXYTOCA, ESCHERICHIA COLI Y PROTEUS MIRABILIS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN PACIENTES DE LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA Y CIRUGÍA GENERAL DEL HOSPITAL SAN FRANCISCO DE QUITO EN EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE JULIO 2012 A DICIEMBRE 2014-ESTUDIO ANALÍTICO RETROSPECTIVO DE CASOS Y CONTROLES"**, previa a la obtención del título profesional de **Médico/a Cirujano/a** en la Facultad de **Medicina**:

- 1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la **SENESCYT** en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
- 2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 04 de agosto de 2015

Raquel Estefanía Gallardo Ávila
C.C. No. 171198884-8

Carlos Andrés Arias Casierra
C.C. No. 171880920-3



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA DE MEDICINA

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO
CIRUJANO**

**FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON INFECCIONES POR
Klebsiella pneumoniae, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* y *Proteus
mirabilis* PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO
EXTENDIDO (BLEE) EN PACIENTES DE LOS SERVICIOS DE MEDICINA
INTERNA Y CIRUGÍA GENERAL DEL HOSPITAL SAN FRANCISCO DE
QUITO EN EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE JULIO 2012 A DICIEMBRE
2014 - ESTUDIO ANALÍTICO RETROSPECTIVO DE CASOS Y CONTROLES.**

AUTORES:

ARIAS CASIERRA CARLOS ANDRÉS
GALLARDO AVILA RAQUEL ESTEFANÍA

DIRECTOR:

HERRERA PAÚL MD

TUTOR METODOLÓGICO:

TROYA ZULETA ANA MARÍA MSC

QUITO, AGOSTO 2015

DEDICATORIA.

*PARA NUESTROS PADRES, YA QUE SIN SU APOYO Y CONSTANCIA NO
HUBIERAMOS LOGRADO NUESTRO OBJETIVO.*

A NUESTROS MAESTROS POR HABERNOS DADOS LA FORMACIÓN ADECUADA .

AGRADECIMIENTOS.

*A NUESTRO DIRECTOR Y ASESORA METODOLÓGICA, POR SU AYUDA
DESINTERESADA PARA PODER REALIZAR ESTE PROYECTO.*

TABLA DE CONTENIDOS

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1 Generalidades de la bacteriología.....	7
2.1.1 Taxonomía: clasificación, nomenclatura e identificación bacteriana.....	9
2.1.2 Morfología y fisiología bacteriana.....	10
2.1.3 Mecanismos de infección bacteriana.....	17
2.1.3.1 Factores de adherencia bacteriana.....	18
2.1.3.2 Toxinas bacterianas.....	19
2.1.3.2.1 Exotoxinas.....	20
2.1.3.2.2 Endotoxinas.....	22
2.1.3.3 Enzimas bacterianas.....	23
2.1.4 Mecanismos de evasión de las defensas del organismo anfitrión.....	23
2.2 Mecanismos de resistencia bacteriana a los antimicrobianos.....	25
2.2.1 Principales mecanismos de resistencia bacteriana.....	25
2.2.1.1 Betalactamasas y betalactamasas de espectro extendido (BLEE): Historia, epidemiología mundial, factores de riesgo y clasificación.....	27
2.3 Antibióticos.....	31

2.3.1 FÁRMACOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE LA PARED BACTERIANA.....	33
2.3.2 Mecanismos de acción de fármacos betalactámicos.....	33
2.3.3 Penicilinas: Estructura química, clasificación, indicaciones, efectos adversos.....	33
2.3.4 Cefalosporinas: : Estructura química, clasificación, indicaciones, efectos adversos	36
2.3.5 Carbapenémicos: : Estructura química, clasificación, indicaciones, efectos adversos	41
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....	46
3.1 Problema de investigación y objetivos.....	46
3.1.1 Problema.....	46
3.1.2 Objetivos: Objetivo general y específico.....	46
3.2 Justificación.....	47
3.3 Universo.....	48
3.4 Tipo de estudio.....	48
3.5 Análisis de datos.....	49
3.6 Aspectos bioéticos.....	49
3.7 Operacionalización de variables.....	50
CAPÍTULO IV:	
RESULTADOS.....	53
CAPÍTULO V:	
DISCUSIÓN.....	66

CAPÍTULO VI:	
CONCLUSIONES.....	70
CAPÍTULO VII:	
BIBLIOGRAFÍA.....	72

1. INTRODUCCIÓN

Una de las patologías médicas de más alta incidencia y prevalencia son las enfermedades infecciosas. Datos epidemiológicos indican una incidencia de aproximadamente 300 casos de sepsis por cada 100.000 habitantes al año, lo que ocasiona un 2% de los ingresos hospitalarios y un 30% de los ingresos a unidades de cuidados intensivos. El costo sanitario aumenta de manera exponencial, si el agente etiológico de la enfermedad infecciosa es una bacteria multirresistente a fármacos, como lo son las productoras de betalactamasas.^{1, 2, 3}

Según Bisso, la sepsis se considera un problema de salud pública, debido a que las infecciones graves aún constituyen una causa de muerte en todo el mundo. Dentro del manejo integral del paciente en estado de sepsis grave o en shock séptico, la administración temprana de un régimen antibiótico adecuado, constituye una de las estrategias fundamentales para la supervivencia y disminución de la morbilidad.¹

Las enterobacterias, son uno de los principales microorganismos involucrados en enfermedades infecciosas. La amplia gama de procesos patológicos originados por estas bacterias, varían desde infecciones graves como: bacteriemia, neumonía nosocomial, peritonitis, infecciones urinarias, infecciones del sitio quirúrgico y meningitis.

Enterobacterias como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp., lograron aumentar su virulencia a través de la producción de enzimas, con capacidad de hidrolizar el anillo betalactámico, disminuyendo de esta manera el arsenal disponible de antibióticos.⁴

Algunos de los principales mecanismos de defensa contra los antibióticos en microorganismos, como las enterobacterias causantes de infecciones, tanto a nivel pulmonar, urinario y sitios quirúrgicos, es la producción de betalactamasas. Los microorganismos poseen betalactamasas cromosómicas naturales, probablemente derivada de las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP). Los genes que codifican estas enzimas se pueden encontrar en el cromosoma o en elementos genéticos móviles, y su producción puede ser constitutiva o inducible.⁵

Las enterobacterias productoras de AmpC cromosómica o de AmpC plasmídica, son capaces de producir infecciones en la comunidad, especialmente en pacientes que presentan factores de riesgo similares a los observados para otras infecciones por enterobacterias multirresistentes.^{1, 2, 3}

La introducción de cefalosporinas de espectro extendido, facilitó un seguro y efectivo tratamiento de infecciones moderadas a severas en bacilos Gram negativos. Desafortunadamente, el uso indiscriminado de estos agentes está estrechamente relacionados con cifras elevadas de resistencia,

de la tasa de morbilidad y de los costos que implican en el tratamiento y la estancia hospitalaria.⁶

En Alemania, se describió por primera vez una betalactamasa de espectro extendido, llamada de esta forma por Knothe et al, debido a la capacidad de hidrolizar cefalosporinas de primera a cuarta generación y aztreonam. A partir de este descubrimiento en la actualidad se han descrito más de 160 tipos de BLEE tipo TEM y 100 tipos SHV. *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* fueron las especies de mayor importancia inicial en cuanto a la producción de BLEE, causando brotes nosocomiales en grandes hospitales, principalmente en unidades de cuidados intensivos, áreas quirúrgicas y neonatales. Sin embargo, en los últimos años han cobrado gran relevancia las infecciones de origen estrictamente comunitario, en especial por *E. coli* y también por otras especies como *Enterobacter* spp., *P. mirabilis* y *Salmonella* spp.⁴

Según su ubicación genómica las betalactamasas pueden ser cromosómicas o plasmídicas, las cromosómicas aumentan su expresión por cambios o mutaciones a nivel del material genético de la bacteria. La diseminación de la resistencia se ve facilitada por el paso de información genética entre las distintas especies bacterianas por diferentes mecanismos como conjugación, transformación o transducción. Las diferentes familias de betalactamasas conocidas, están comprendidas en los grupos TEM, SHV,

CTX-M y PER, cada una de estas tiene una distribución global diferente, por ejemplo la familiar TEM es más frecuentes en Argentina.⁷

A nivel nosocomial, las BLEE son consideradas como causas importantes del incremento en la morbilidad y mortalidad de pacientes hospitalizados, de la prolongada estancia hospitalaria y del aumento de los costos globales de salud.⁷ Los pacientes infectados bacterias productoras de BLEE tienen mayor riesgo de mortalidad si son tratados con antibioticoterapia inadecuada.⁸

Otras revisiones muestran un fracaso mayor de 50% en la terapia de los pacientes con bacterias productoras de BLEE tratados con cefalosporinas, a pesar de que los test de susceptibilidad informaban a la bacteria como susceptible.⁸

La verdadera prevalencia de los microorganismos productores de BLEE es desconocida y probablemente subestimada por las dificultades de su detección en el laboratorio. Sin embargo queda claro que estos microorganismos están distribuidos mundialmente y su prevalencia va en aumento.

Algunos autores han descrito que existen personas portadoras crónicas de bacterias productoras de BLEE, siendo este un foco de infección comunitario de suma relevancia. En este sentido Valverde et al., describieron

que la colonización fecal de enterobacterias productoras de BLEE aumentó significativamente en pacientes hospitalizados y ambulatorios, de 0,3 y 0,7%, respectivamente, en 1991, a 11,8 y 5,5%, en 2003. La tasa de colonización entre voluntarios sanos fue de 3,7%.^{1, 2, 3}

La infección de vías urinarias (IVU) es una enfermedad muy frecuente en nuestro medio. Los protocolos de manejo han mejorado en el transcurso del tiempo, y han sido más acertados para la erradicación del agente infeccioso causante. Dichos agentes corresponden *E. coli* que en muchos casos son productoras de BLEE, lo cual provoca una evolución poco favorable para el paciente.

En cuanto a los factores de riesgo asociados a IVU, un estudio realizado en Venezuela en el año 2011 en 71 pacientes demostró que el género más afectado fue el femenino (80,28%), la presencia de cálculos renales fue el más importante factor predisponente identificado en este estudio (39,43%), seguido de la menopausia (23,94%). También se demostró que las enterobacterias aisladas, tuvieron un bajo nivel de resistencia a la mayoría de los antibióticos probados. Sin embargo los máximos niveles de resistencia se encontraron en los antibióticos administrados por vía oral, los cuales eran frecuentemente indicados para infección urinaria, encontrándose aproximadamente en un 16.6% de los casos BLEE, confirmado por medio del antibiograma respectivo.⁶

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC), es otra enfermedad de alta incidencia y prevalencia, causada en algunos casos por enterobacterias, encontrándose entre las más representativas *Klebsiella pneumoniae*. Dicha bacteria es en Argentina la sexta causa de muerte en general y la quinta causa en mayores de 60 años.⁹

2. MARCO TEORICO

2.1. GENERALIDADES DE LA BACTERIOLOGIA.

Pasados más de tres siglos desde que Leeuwenhoek observara por primera vez las bacterias y los protozoos con su microscopio primitivo, se ha acumulado una gran cantidad de conocimiento acerca del mundo bacteriano.²³ Para las bacterias, el cuerpo humano es un conjunto de nichos ambientales que le proporcionan el calor, la humedad, y el alimento necesario para su crecimiento.²³

Hacia finales del siglo XIX, Louis Pasteur derribo de modo experimental el mito de la generación espontánea. Robert Koch demostró que los microorganismos podían causar enfermedades infecciosas, como carbunco y tuberculosis. A raíz de lo cual en 1884 propuso una serie de postulados que se han aplicado de manera extensa con el fin de vincular una serie de especies de bacterias con determinadas enfermedades infecciosas.²⁵

Los postulados de Koch son los siguientes: ²⁵

1. El microorganismo se debe encontrar en todos los casos de la enfermedad en cuestión y su distribución en el organismo debe concordar con las lesiones observadas.
2. El microorganismo se debe cultivar in vitro (o fuera del cuerpo del hospedador) durante varias generaciones.

3. Cuando este tipo de cultivo puro se inocula a un animal susceptible, debe causar la enfermedad típica.
4. El microorganismo se debe aislar de nuevo a partir de las lesiones de las enfermedades producidas en forma experimental.

Estos postulados siguen siendo un pilar en la microbiología, en especial en la bacteriología, sin embargo se ha demostrado que muchas bacterias que no cumplen con estos postulados pueden originar cuadros infecciosos de importante gravedad clínica, por ejemplo, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium leprae* los cuales no se pueden cultivar *in vitro*. Este problema y las nuevas tecnologías de identificación bacteriana han llevado al desarrollo de los postulados moleculares de Koch.²⁵

La compleja interacción entre bacteria y hospedador que inicia cuando se produce la invasión del microorganismo al hospedador, produciendo así una serie de procesos fisiopatológicos que dependen tanto de la patogenicidad de la bacteria como de la reacción desencadenada por el sistema inmune para producir una enfermedad infecciosa. De hecho muchas bacterias con diferentes grados de virulencia no originan infección en el ser humano, si no que establecen una relación de simbiosis, en la cual ambos organismos obtienen beneficios, por ejemplo, vitaminas, digestión de alimentos, y uno de los más importantes de proteger al hospedador de microorganismo patógenos.²⁴ Esto resalta la importancia que

tienen las bacterias en nuestro mundo, tanto como causa de enfermedades como también de beneficios para la especie humana.

2.1.1 Taxonomía: clasificación, nomenclatura e identificación bacteriana.

La taxonomía de las bacterias se refiere de modo específico a tres conceptos básicos: clasificación, nomenclatura e identificación bacteriana. La clasificación es un proceso de división sistemática de los organismos en grupos; la especie es el nivel de división mínimo y el más definitivo. La clasificación también se refiere al agrupamiento de las especies descritas en géneros mediante familias, órdenes, clases y filos. En cuanto a la nomenclatura los trabajos para realizarla iniciaron formalmente a principios del siglo XX con los trabajos de Chester, Buchanan y otros.²³ A partir de este primer trabajo se reunieron varios comités internacionales llevando así al desarrollo del Código Internacional de Nomenclatura de Bacterias en 1948. Con el pasar del tiempo este código se fue desarrollando y finalmente fue publicado el 1 de enero de 1980 como la primera Lista apropiada de nombres bacterianos en el *International Journal of Systematic Bacteriology*, la cual también ha sufrido muchas modificaciones hasta tener los documentos actuales en los que basamos nomenclatura e identificación bacteriana.²³

Uno de los conceptos que tenemos que tener claros al estudiar el mundo de la bacteriología es el concepto de especie (un conjunto de cepas

que comparten muchas características fenotípicas). Una cepa bacteriana se derivada de un único microorganismo aislado en cultivo. Las especies están asignadas a los géneros definidos morfológicamente y bioquímicamente, que a su vez, están asignados a familias, cada una de las cuales también tiene características morfológicas, fisiológicas y bioquímicas determinadas.²³

2.1.2 Morfología y fisiología bacteriana.

Las bacterias son procariontes, mientras que los hongos, los protozoos y otros organismos son eucariontes. Entre las principales diferencias que podemos encontrar entre estos tipos de células son que las procariontes carecen de membrana nuclear, no poseen organelos subcelulares, poseen una pared celular y su generación de energía está asociada con la membrana citoplasmática al no poseer mitocondrias.²³

Las células bacterianas son de diversas formas y tamaños. La mayoría de las bacterias tienen 0.2-2 μm de diámetro y 1-6 μm de longitud, aunque muchos microorganismos pueden llegar hasta 100 μm . Las bacterias tienen cuatro formas morfológicas básicas: células esféricas o *cocos*; células en forma de bastones o *bacilos*; células en forma de espiral o *espirilos*; y células en forma de coma o *vibrios*. La disposición de los cocos en pares, cadenas o racimos define a los grupos de microorganismos llamados diplococos, estreptococos y estafilococos, respectivamente. Los microorganismos en forma de bastones pueden ser más cortos llamados cocobacilares o en forma de pesa llamados a su vez corineformes.²³

Además de forma, tamaño, y disposición celular, las bacterias también pueden diferenciarse por sus características en la tinción de Gram. Las bacterias que captan esta tinción se conocen con el nombre de Gram positivas y adquieren un aspecto de violeta oscuro, mientras que las bacterias Gram negativas no aceptan la tinción por lo tanto aparecen de color rojo al observarlas en el microscopio.²³

En cuanto a la estructura nuclear podemos decir que el genoma bacteriano está compuesto por un cromosoma circular, único, cerrado en forma covalente de DNA de doble hebra, este cromosoma no está rodeado por una membrana nuclear, sino que está libre en el citoplasma en una porción central llamada nucleoide. Los ácidos nucleicos de todas las bacterias están formados de polinucleótidos que constan de tres componentes: ²³

1. Un azúcar cíclico de cinco carbonos
2. una base, purinas o pirimidinas unida al átomo de carbono 1 de la pentosa por un enlace N-glucosídico.
3. Un fosfato unido al carbono 5 de la pentosa por un enlace fosfodiéster

La síntesis de nuevas moléculas de de DNA, llamada replicación, sucede por el desenrollamiento y desprendimiento de la molécula de DNA de doble hebra por una enzima la DNA girasa, y la síntesis de las hebras

complementarias de DNA por una polimerasa dependiente de DNA, cada molécula nueva de DNA de doble hebra contiene una hebra simple del original.²³

Los ribosomas de las bacterias y otros microorganismos procariontes son 70S, la S hace referencia a una unidad Svedberg. El ribosoma bacteriano tiene un peso molecular de alrededor de 80 kDa y existe en un estado de disociado como dos subunidades llamadas 30S y 50S, sitios en los cuales algunos antimicrobianos ejercen su mecanismo de acción.²³

Otra de las estructuras más importantes de la célula bacteriana es el citoplasma, el cual es un gel amorfo que contiene enzimas, iones y una variedad de gránulos, muchos de los cuales representan reservas de alimento y energía. Las enzimas citoplasmáticas funcionan en los procesos tanto anabólicos como catabólicos y muchas de ellas están asociadas con la cara interna de la membrana celular. También encontramos DNA extracromosómico en la forma de plásmidos, cuyo tamaño oscila alrededor de 1 kilobases hasta 400 kilobases. Estos plásmidos son capaces de replicarse de forma independiente y contienen la información genética de diversas estructuras o funciones relacionadas con la virulencia bacteriana, como los genes para la resistencia antimicrobiana, la virulencia relacionada con las adhesinas, la producción de toxinas y la resistencia a los iones de metales pesados. Algunos plásmidos son conocidos con el nombre de conjugativos, por que codifican la síntesis de enzimas que facilitan la transmisión de información genética a otras bacterias.²³

La membrana citoplasmática rodea al citoplasma y lo delimita, se encuentra dentro de la capa de peptidoglucanos de la pared celular de las bacterias Gram positivas y adyacente al espacio periplásmico en las bacterias Gram negativas. En las células procariontes esta membrana cumple funciones muy importantes que en las células eucariontes son realizadas por los organelos subcelulares, ya que contiene enzimas que participan en la fosforilación oxidativa, biosíntesis de lípidos complejos y en la biosíntesis de la membrana externa de las bacterias Gram negativas.²³

La pared celular bacteriana confiere la rigidez estructural y la forma a la bacteria, constituye una barrera física contra el medio exterior. El componente rígido de la pared de las bacterias se compone de peptidoglucanos, el cual se encuentra en la mayoría de especies bacterias con excepción de las micobacterias y los ureaplasmas que no poseen pared celular.²³

La biosíntesis de la pared celular es un proceso continuo, los polímeros de peptidoglucanos nuevos se exportan desde la célula y se unen a los preexistentes en la cara interna mediante la acción de proteínas de unión a la penicilina.²³

Existen diferencias importantes en cuanto a la pared celular de las bacterias Gram positivas de las Gram negativas. La pared celular de las

Gram positivas tiene un espesor promedio de 80 nm y está compuesta en su mayor parte por peptidoglucanos, y dentro de esta matriz se encuentra lípidos y moléculas conocidas con el nombre de ácidos teicoicos. Los ácidos teicoicos estabilizan la pared bacteriana, mantienen la asociación de la pared con la membrana celular, forman quelatos con iones pequeños necesarios para la función adecuada y la integridad de la pared y participan en la interacción y la adherencia a la mucosa o a otras especies. En algunos microorganismos estas moléculas funcionan como antígenos y forman las bases para el agrupamiento antigénico (el antígeno del grupo D en estreptococos). La pared celular de las bacterias Gram negativas es más delgada pero es mucho más compleja desde el punto de vista estructural, inmediatamente por fuera de la membrana citoplasmática esta el espacio periplasmático, donde existen enzimas (fosfatasa alcalina, proteasas, nucleosidasas) y proteínas transportadoras de importancia capital para el metabolismo bacteriano. Por fuera de la capa de peptidoglucanos se encuentra la membrana externa, un componente muy importante de esta membrana son los lipopolisacáridos, los cuales son los principales determinantes antigénicos de superficie (llamados somáticos o antígeno O) y son responsables de la actividad de endotoxina de este tipo de bacterias. Estas moléculas de antígenos somáticos constan de tres componentes: una porción lipídica hidrófoba compleja llamada lípido A, un polisacárido central y cadenas laterales de polisacáridos O específicos (antígeno somático).²³

La estructura de la pared celular bacteriana tiene una importancia práctica directa, porque su tipo es gran parte responsable de la reacción a la tinción de Gram. Esta tinción nos permite diferenciar de manera inicial y dividir a las bacterias en dos grandes grupos: Gram positivas y Gram negativas, lo que es de capital importancia al momento del diagnóstico etiológico de las enfermedades infecciosas.²⁴

Algunas células bacterianas tienen la capacidad de modificar su estructura, cuando las condiciones nutricionales y del medio ambiente exterior son hostiles para su crecimiento y multiplicación, mediante la formación de endosporas. Las cuales son estructuras esféricas y ovales que representan un estado latente en el ciclo de crecimiento bacteriano. Las endosporas les confieren resistencia al calor, la desecación, la presión y muchos desinfectantes químicos. Son necesarias temperaturas de esterilización (120°C durante 15-20 minutos) para matarlas.²⁵

A nivel de la superficie bacteriana tenemos varias estructuras de suma importancia para la supervivencia de este microorganismo, entre las principales tenemos: la cápsula, flagelos y las fimbrias.²³

La cápsula se encuentra localizada en algunas bacterias por fuera de la pared celular, esta puede ser delgada o gruesa y asociarse con firmeza o laxitud a la cara externa de la pared celular. En la mayoría de los casos esta capsula se sintetiza en la membrana celular; los componentes se sintetizan y

exportan hacia el exterior de la célula mediante un sistema de transporte de lípidos, en el cual los componentes se unen al material capsular ya presente sobre la superficie de la célula. Entre las principales funciones que cumple esta estructura tenemos: protege a la célula de la desecación y materiales tóxicos del medio ambiente, promueve la concentración de nutrientes en la superficie celular bacteriana debido a su naturaleza polianiónica, también desempeña un papel en la adherencia de las bacterias a las células de la superficie del hospedador. Algunas capsulas protegen a los microorganismo de la fagocitosis de los leucocitos polimorfonucleares.²³

Los flagelos bacterianos son apéndices filamentosos largos que surgen de la membrana citoplasmática y se extienden a través de la pared celular hacia el medio circundante. Son los principales responsables de la movilidad bacteriana. Estos sobre todo se encuentran en los Gram negativos, aunque también algunos Gram positivos los poseen (*Listeria* y algunos cocos como *Enterococcus*). Existen diferentes tipos de flagelos, como por ejemplo: cuando tiene un solo flagelo polar se denominan monotricas; aquellas con dos o más flagelos que se originan en un solo punto lofotricas; las que tienen un único flagelo ubicado en dos puntos diferentes se llaman anfitricas, y las que poseen dos o más flagelos en dos puntos o polos se denominan anfilofotricas. Las bacterias que tienen flagelos que surgen por encima de la superficie celular íntegra se denominan peritricos.²³

Las fimbrias o pili son apéndices pequeños encontrados en la superficie de muchas bacterias Gram negativas y algunas Gram positivas. Estas estructuras están compuestas por una proteína llamada fimbrilina o pilina, que tiene un diámetro de entre 3 a 25 nm y 10 a 12 μ m de longitud.²³

Los pili sexuales están involucrados en la constitución de apareamientos específicos para el intercambio de material genético y también son sitios de adhesión de bacteriófagos. Las fimbrias funcionan, además, como organelos celulares para la fijación a las células o a las superficies de las mucosas, que son útiles para esta función de fijación y se conocen como adhesinas. La mayoría de estas adhesinas se unen a receptores ubicados sobre las superficies de las células epiteliales de los tejidos del hospedador que va a invadir, por lo tanto cumplen un papel decisivo y de suma importancia en el proceso fisiopatológico de la infección bacteriana.²³

2.1.3 Mecanismos de infección bacteriana.

La patogenicidad se define como la capacidad intrínseca de determinada bacteria para desarrollar una enfermedad infecciosa. La virulencia se refiere al grado de patogenicidad dentro de un grupo o especie de microorganismos, esta abarca dos características: su infectividad (capacidad para iniciar infección) y la gravedad de la afección producida.²⁵

El primer mecanismo de defensa que debe enfrentar la bacteria es la piel, la cual posee una gruesa capa córnea de células muertas que protege

al organismo de la infección. Sin embargo cualquier herida producida ya sea de manera accidental o quirúrgica, o por introducción de catéteres u otros dispositivos quirúrgicos, crean una vía de entrada al tejido subyacente susceptible para las bacterias. Otras vías de entrada de los patógenos al organismo son a través del aparato respiratorio (superiores e inferiores), tubo digestivo (principalmente la boca), aparato genital y urinario. ²⁵

Una vez que las bacterias logran pasar este primer sistema de defensa, el siguiente paso en el proceso, es la adhesión a las células epiteliales de los tejidos del hospedador, aquí juegan un papel de suma importancia los factores de adherencia bacteriana. ²⁵

2.1.3.1 Factores de adherencia bacteriana

Diversas estructuras participan en este proceso de adherencia, desde las fimbrias por el lado de las bacterias y los receptores para estas ubicados en la superficie epitelial (ligandos) de las células del hospedador. Entre los ejemplos más conocidos y estudiados de adhesinas están por ejemplo las fimbrias de *Neisseria gonorrhoeae* (sensibles a la manosa tipo 1), las fimbrias (resistentes a la manosa o tipo 2) de *Escherichia coli* uropatogena, los ácidos teicoicos de *Streptococcus pyogenes* que median la adherencia de este a las células del epitelio de la orofaringe. Otro de los factores que participan en este proceso son: hidrofobia de la superficie epitelial (entre mas hidrófoba favorece mayor a la adhesión), las cargas eléctricas de la superficie bacteriana y de la célula epitelial (normalmente ambas son

negativas por lo cual se repelen por fuerzas electrostáticas) del hospedador.^{23, 24}

Una vez adherida a la célula del hospedador comienza el siguiente paso de invadir a esta para poder desarrollar infección (algunas bacterias no requieren de invadir a la célula epitelial), por ejemplo *Shigella spp* se adhiere a las integrinas situadas en la superficie de las células M de las placas de Peyer, estas células fagocitan a la bacteria, después pasan a los macrófagos atravesándolos y posteriormente provocando la muerte de estos mediante apoptosis.²⁵

Otro ejemplo de invasión bacteriana es el de *Listeria monocytogenes*, que expresa una proteína de superficie llamada internalina que se une a receptores glicoproteína en las células epiteliales y le permite internalizarse en una vacuola unida a la membrana, mas tarde este microorganismo produce una hemolisina que forma un poro en una vacuola y así este queda libre en el citoplasma de la célula hospedadora, y así escapa del ambiente toxico del fagolisosoma y puede crecer y replicarse.²³

Ahora que la bacteria ha establecido su interacción con su hospedador comienza el daño de esta a través de la producción de toxinas y enzimas.

2.1.2.3 Toxinas bacterianas

Las toxinas son componentes que dañan directamente los tejidos o bien ponen en marcha la actividad biológica destructiva. Los principales mecanismo de acción de estas son, ya sea originado lisis celular, alteraciones en la síntesis de proteínas que llevan a la destrucción de los tejidos. Por lo general las toxinas se dividen en dos grandes grupos: las exotoxinas y las endotoxinas.²⁴

- **Exotoxinas:** son de las toxinas biológicas más potentes conocidas y se producen en su mayor parte por bacterias Gram positivas, aunque algunas bacterias Gram negativas también las pueden elaborar. Son de naturaleza proteica y termolábil, algunas pueden ser destruidas por enzimas proteolíticas, mientras que otras requieren de estas enzimas para su activación. Existen dos tipos de exotoxinas: las exotoxinas citolíticas, que actúan en las membranas celulares para causar la formación de poros y la lisis posterior de la célula. El segundo grupo de exotoxinas son las toxinas bipartitas, las cuales están formadas por dos subunidades A-B, subunidad B o de unión, que la que se une al receptor de la célula diana y subunidad A o activa que pasa al interior de la célula y origina lesión a nivel intracelular especialmente a nivel de los ribosomas, los mecanismos de transporte y las señales intracelulares (la producción de monofosfato cíclico de adenosina).^{23,24}

Algunos de los ejemplos más representativos de exotoxinas son: la toxina tetánica, un tipo de neurotoxina bipartita, una vez liberada por la bacteria *Clostridium tetani*, esta alcanza neuronas de la medula espinal, cerebro, y cerebelo donde se fija rápidamente a su receptor, un gangliósido que contiene ácido esteárico, esfingosina, glucosa, galactosa y ácido N-acetil neuramínico. La toxina bloquea la inhibición postsináptica normal de las neuronas motoras espinales, ya que impide la liberación de neurotransmisores inhibidores (ácido alfa aminobutírico, glicina), lo cual da por resultado hipertonía muscular e hiperreflexia.¹ Esta toxina ha jugado un papel muy importante en la historia, ya que esta origino la muerte de 50.000 soldados de las potencias del eje durante la segunda guerra mundial, mientras que las fuerzas aliadas vacunaron a sus soldados contra el tétano y muy pocos murieron de esta enfermedad.²⁵

Otro ejemplo de exotoxina es la toxina de *C. botulinum*, causante del botulismo, el ser humano adquiere esta patología por el consumo de toxinas formadas en frutas y verduras enlatadas de modo inadecuado. Es absorbida en el intestino y se adhiere a los receptores de las membranas presinápticas de las neuronas motoras del sistema nervioso periférico y pares craneales. De esta manera inhibe la liberación de acetilcolina en la sinapsis, provocando ausencia de contracciones musculares y parálisis flácida.^{23,25}

Un grupo especial de toxinas extracelulares o exotoxinas son conocidas con el nombre de superantígenos bacterianos, ya que estas se unen a receptores localizados en los linfocitos T y en los antígenos de histocompatibilidad clase II de los macrófagos, produciendo así la liberación de una cantidad excesiva de citocinas proinflamatorias como interleucina 2, interleucina 1 y factor de necrosis tumoral (tormenta de citocinas), que ponen en peligro la vida del hospedador. Un ejemplo de estos superantígenos es la toxina 1 de *Staphylococcus aureus*, causante del síndrome de shock toxico.²⁴

- **Endotoxinas:** estas se producen de manera exclusiva por las bacterias Gram negativas y están compuestas por lipopolisacáridos (LPS), se liberan durante la lisis bacteriana. Una vez liberada la endotoxina se une a receptores específicos (CD14 y TLR4) de los macrófagos, linfocitos B y otras células con el fin de estimular la producción y liberación de citocinas de fase aguda, activación de la vía alterna del sistema del complemento con la posterior formación de anafilotoxinas (C3a, C5a) y la activación de la cascada de la coagulación. Este proceso fisiopatológico va a producir clínicamente: fiebre (la inyección de LPS provoca fiebre en un lapso de 60-90 minutos posteriores), hipotensión (debido a vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar), choque e hipoperfusión a diferentes órganos, hipoglucemia y leucopenia precoz.²⁵

Al activar la cascada de la coagulación se puede producir una de las complicaciones más temidas de las enfermedades infecciosas por estas bacterias como lo es la coagulación intravascular diseminada, ya que los lipopolisacáridos (LPS) activan de manera directa al factor XII, activando así la vía intrínseca de la coagulación que culmina en la conversión de fibrinógeno en fibrina. Al mismo tiempo lo LPS activan al plasminógeno para convertirse en plasmina que degrada las fibras de fibrina que revisten al trombo plaquetario.^{23,}

24

2.1.3.3 Enzimas

Numerosas bacterias producen enzimas que no son tóxicas en sí, pero que participan en el proceso infeccioso. Entre las principales enzimas tenemos: *coagulasa*, que actúa en conjunto con una serie de factores sanguíneos para coagular el plasma, esta contribuye a la formación de paredes de fibrina alrededor de las lesiones estafilocócicas. *Hialuronidasas* son enzimas que hidrolizan ácido hialurónico, componente del tejido conjuntivo. *Estreptocinasa* que disuelve el plasma coagulado y quizás ayuda en la diseminación rápida del estreptococo en los tejidos. *Citolisinas* que son sustancias que disuelven, eritrocitos (hemolisinas), leucocitos (leucocidinas).²⁵

2.1.4 Mecanismo de evasión de las defensas del organismo anfitrión.

Las bacterias han desarrollado diversos mecanismos para eludir las principales defensas antibacterianas, al eludir su reconocimiento y destrucción por parte de las células del sistema inmunitario del hospedador, inactivar o evitar el sistema de complemento y anticuerpos, e incluso mediante la proliferación intracelular.²⁴

Entre los principales mecanismos de evasión tenemos:

- Encapsulación
- Mimetismo antigénico
- Enmascaramiento antigénico
- Deriva antigénica
- Producción de proteasas anti inmunoglobulinas
- Destrucción de fagocitos
- Inhibición de quimiotaxis
- Inhibición de fagocitos
- Replicación intracelular

Algunas bacterias tienen la capacidad de producir mucoproteínas y exopolisacáridos, que le permiten formar biopelículas y así quedar protegidos de la acción del sistema inmunológico. Entre los principales ejemplos de estas bacterias tenemos a *Pseudomona aeruginosa*, la cual forma esta barrera sobre todo en las vías aéreas de pacientes con fibrosis quística.²⁴

2.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIMICROBIANOS.

Antes de mencionar los principales mecanismos de resistencia que desarrollan las bacterias a fin de protegerse del efecto de los antibacterianos es importante, mencionar un poco de la historia de esta desde los primeros mecanismos descubiertos hasta los más actuales, que tienen un importante impacto en la salud pública a nivel mundial.

En el año 2011 la revista Panamericana de salud pública publicó un artículo sobre la resistencia bacteriana en América latina, en este se menciona que según el organismo SIREVA-OMS, Sudamérica es una de las regiones más afectada en cuanto a resistencia a betalactámicos se refiere, especialmente a la penicilina. Otro dato de suma importancia que nos arroja este artículo es que el primer aislamiento de un *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) se realizó en el año de 1960, y que en el año de 1980 se registró los primeros datos de un SARM resistente al principal antibiótico utilizado en su tratamiento, la vancomicina. Aunque la mayor parte de estos microorganismos multirresistentes se encuentra en casas de salud, actualmente existen muchos pacientes que acuden desde la comunidad con un proceso infeccioso originado por estos patógenos, lo que no indica que existiría no solo un origen hospitalario, sino también un origen comunitario.¹⁹

2.2.1 Principales mecanismo de resistencia bacteriana

Las bacterias poseen una enorme capacidad de adaptación, por lo tanto cuando algún factor externo, ya sea este cantidad de nutrientes o presencia de antimicrobianos, origina daño sobre la bacteria, esta cambia su expresión de factores de virulencia a fin de poder sobrevivir a las nuevas condiciones determinadas por el hospedador. Surgen entonces los mecanismos de resistencia bacteriana, los principales son:

- **Inactivación del antibiótico mediante la producción de enzimas:**
un ejemplo muy importante, y de hecho motivo de este estudio, son las betalactamasas, las cuales mediante la hidrólisis del anillo betalactámico desactivan a este tipo de antimicrobianos muy utilizado en la práctica clínica diaria. Entre otras enzimas tenemos: carbapenemasas, penicilinasas. Dependiendo las características de la bacteria productoras, estas enzimas pueden ser inducibles o constitutivas, localizadas en plásmidos o en el ADN cromosómico.
- **Modificaciones en la permeabilidad de las membranas con lo cual el antibiótico no llega a su sitio diana:** algunas bacterias logran disminuir la permeabilidad de su membrana externa, modifican los canales de porina, los cuales son el principal medio de transporte transmembrana mediante el cual penetra el antimicrobiano al interior de esta para ejercer sus efectos.

- **Modificación de la estructura del sitio diana:** el principal ejemplo de este mecanismo es la modificación de la estructura proteica de la proteína fijadora de penicilinas (PBP), sitio diana principal de los betalactámicos.
- **Bombas de expulsión de antibióticos:** si el antimicrobiano logra penetrar las membranas protectoras de la bacteria, existen una serie de bombas dependientes de energía que se encargan de expulsar al fármaco, antes de que este se una a su sitio diana.

Una vez mencionados los principales mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos, profundizaremos de manera más detallada en la producción de enzimas, especialmente betalactamasas motivo de este estudio.

2.2.1.1 Betalactamasas y Betalactamasas de espectro extendido (BLEE): historia, epidemiología mundial, factores de riesgo y clasificación.

Desde su descubrimiento se han identificado y estudiado aproximadamente 900 tipos de betalactamasas, y en las últimas décadas se conoce que alrededor de 300 de estas son de espectro extendidos, indicando la importancia que tiene en la actualidad el estudio de estos microorganismos capaces de producir este arsenal de resistencia.

La primera descripción de una enzima que produce hidrólisis del anillo betalactámico fue realizada incluso antes de que la penicilina sea disponible en el mercado.²⁶

Las betalactamasas pueden ser tanto de codificación de plásmidos, o también codificadas a nivel del ADN cromosómico. La primera de estas mediada por plásmidos fue descrita en bacterias Gram negativas en los años sesenta, se la denominó TEM-1 (debido al nombre del paciente en el cual se aisló).²⁶ Otra de estas enzimas que puede ser mediada por plásmidos como también a nivel cromosómico (depende de la bacteria), fue descrita en una cepa de *Klebsiella pneumoniae*, se la denominó como SHV-1 (nombre derivado de la variable sulfhidrilo).²⁶

Para el año de 1983 en Alemania se describió por primera vez una betalactamasa de espectro extendido (BLEE), llamada de esta forma por Knothe et al, debido a la capacidad de hidrolizar cefalosporinas de primera a cuarta generación y aztreonam.¹⁷ A partir de este descubrimiento en la actualidad se han descrito más de 160 tipo de BLEE tipo TEM y 100 tipo SHV.

En cuanto a la epidemiología a nivel mundial, podemos mencionar que según los datos arrojados por la revista panamericana de salud pública, para el año 2011, en promedio un 40% de las *K. pneumoniae* son productoras de BLEE.¹⁹

En un estudio multicéntrico realizado en España durante el año del 2000 ⁴, se menciona que un 51% de *E. coli* productora de BLEE se aislaron en pacientes que provenían de la comunidad (ambulatorios), lo cual indica la importancia de este problema de salud, que ya no solo es un factor que agrava la estancia hospitalaria, sino que ahora también se la adquiere en la comunidad, dejando así de manera paulatina sin arsenal antimicrobiano a los profesionales de salud y al uso cada vez más extenso de antibióticos que generan mayores costos para el paciente y el estado. ⁴

Otro estudio realizado en España por Valverde et al., describen que la colonización fecal de enterobacterias productoras de BLEE aumentó significativamente en pacientes hospitalizados y ambulatorios, de 0,3 y 0,7%, respectivamente, en 1991, a 11,8 y 5,5%, en 2003. La tasa de colonización entre voluntarios sanos fue de 3,7%.⁴

En un estudio descriptivo realizado en Bélgica en el 2010, Schoevarfts et al, encontraron una prevalencia de 4.5% para bacterias productoras de BLEE, las principales infecciones en el cual se asiló este tipo de bacterias fue: infección de vías urinarias (56%), infección del tracto respiratorio (27%), septicemia (9%) e infecciones intraabdominales (4%).¹⁰

Entre los principales factores de riesgo descritos podemos decir que los principales son: comorbilidades (diabetes mellitus, insuficiencia renal

crónica, fallo cardíaco congestivo, enfermedades respiratorias crónicas, inmunosupresión, etc.), edad avanzada, hospitalizaciones anteriores, procedimientos quirúrgicos recientes, vivir en un asilo de ancianos, dispositivos médicos invasivos, internación hospitalaria prolongada.⁴

Existen varios sistemas de clasificación de las betalactamasas, la más utilizada es la descrita por Amber en 1980, la cual se basa en la secuencia parcial de ADN, para clasificarlas en 4 grupos: A, B, C, D.²⁶

El principal representante de las enzimas del grupo A es la enzima TEM-1, codificada de manera preferencial en plásmidos. Las enzimas B que requieren de zinc para poder ejercer su función, se inhiben por EDTA, en este grupo se incluyen las enzimas carbapenemasas. Las enzimas C que se encuentran principalmente codificadas por el ADN cromosómico y generalmente son inducibles, tiene un peso aproximado de 40 kD. Por último las enzimas D codificadas generalmente en plásmidos, se inhiben por iones cloruro y por inhibidores de betalactamasas.¹⁷

Las enzimas del grupo 1 son enzimas con acción de cefalosporinasas, las cuales no se inhiben ni por ácido clavulánico ni por EDTA. Las enzimas del grupo 2 se constituyen por penicilinasas y cefalosporinasas, que si se inhiben por ácido clavulánico. Enzimas del grupo 3 cuya principal característica es que se inhiben por EDTA pero no por ácido clavulánico. En

cuanto a las enzimas del grupo 4 que contienen penicilinasas no se inhiben por ácido clavulánico.¹⁷

2.3. ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son sustancias producidas sintéticamente y por microorganismos, cuya función es suprimir la proliferación de gérmenes y destruirlos.²⁷ El objetivo del tratamiento con antibióticos es conseguir la erradicación del microorganismo patógeno, para ello es necesario seguir una posología que consiga que en el foco de la infección se alcance una concentración del medicamento superior a la mínima concentración capaz de inhibir al microorganismo durante el tiempo suficiente.²⁷

En cuanto a la clasificación es importante mencionar que se han propuesto algunos esquemas para clasificar y agrupar a los antimicrobianos, y en todos ha habido excepciones y superposiciones, sin embargo desde el punto de vista histórico, la clasificación más común se ha basado en la estructura química y mecanismo de acción, por lo tanto se consideran:

- a) Compuestos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana
- b) Compuestos que actúan de modo indirecto en la membrana celular del microorganismo y que afectan su permeabilidad y permiten la fuga de compuestos intracelulares
- c) Medicamentos que afectan la función de las subunidades ribosómicas 30S o 50S y causan inhibición reversible de la síntesis proteínica

d) Compuestos que se unen a la subunidad ribosómica 30S y alteran la síntesis de proteínas.

e) Medicamentos que afectan el metabolismo de ácido nucleico

f) Antimetabolitos

2.3.1 Fármacos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana

El objetivo de estos antibióticos es inhibir la síntesis de la pared de peptidoglicanos de la bacteria, a partir de los cuales ciertas bacterias presentarían resistencia a los antibióticos que actúan a este nivel (BLEE).

Dentro de esta clasificación encontramos a varios grupos de medicamentos, entre los más representativos tenemos a las penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, monobactams

Los inhibidores de β lactamasas como el clavulanato se utilizan para ampliar el espectro de penicilinas contra microorganismos productores de dicha enzima.

2.3.2 Mecanismo de acción de fármacos β lactámicos

El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de la pared de péptidoglicano de la bacteria. Actúan inhibiendo la etapa final de la síntesis de la pared bacteriana, es decir, en la reacción de entrecruzamiento entre polímeros de peptidoglicanos, la cual se encuentra constituida por carboxipeptidasa y transpeptidasa. Estas están ancladas a la membrana plasmática de la bacteria. A estos tipos de proteínas se las denominan PBP

(proteínas ligadoras de penicilinas), que es el lugar donde se fijan los β lactámicos creando una unión irreversible.²⁸

2.3.3 Penicilinas

En 1928, en St. Mary's Hospital, Londres, Fleming descubrió incidentalmente un hongo que contaminó y destruyó varios cultivos de *Staphylococcus*, es entonces que se inicia la era antibiótica, los hongos eran del tipo *Penicillium Notatum*, por lo cual Fleming llamó al compuesto penicilina.²⁹

Estructura química

El núcleo activo de las penicilinas es el ácido 6-aminopenicilánico, el cual está constituido por un anillo β -lactámico-tiazolidínica, la cual se une a una cadena lateral variable.

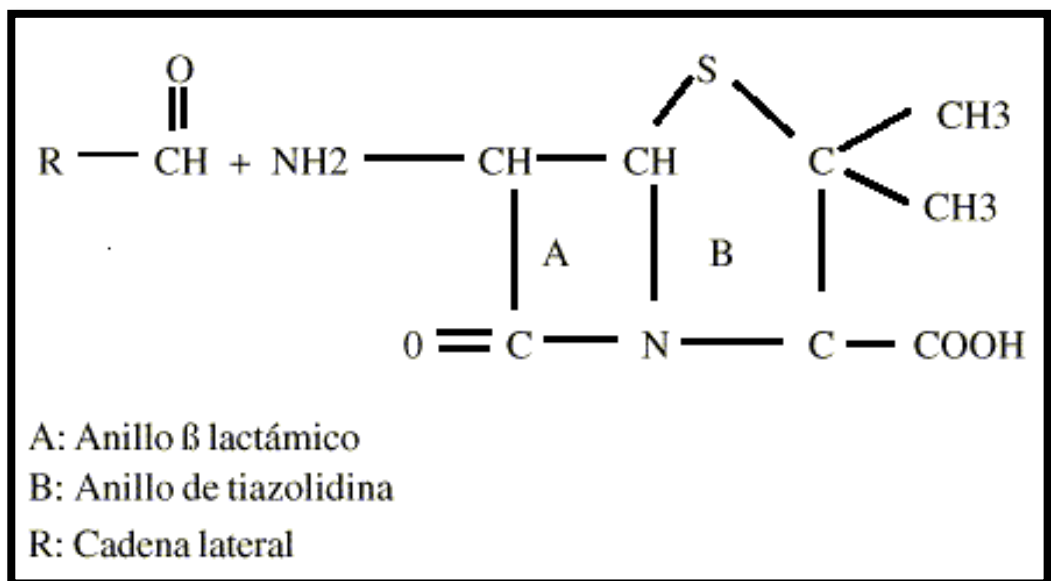


Gráfico 2. Estructura química de penicilina Lozano David, Rivero
Edmundo, Larrondo Muerguecia, Zamora René, Herrera María, Araújo
Leopoldo. Penicilinas. Acta médica 1998; 8(1):28-39

Farmacología:

Las penicilinas se absorben a nivel del duodeno. Los alimentos pueden reducir la absorción. La efectividad de las penicilinas depende de la capacidad que tiene la molécula para unirse a las proteínas de unión de penicilinas.²⁷ La unión a proteínas es variable, las aminopenicilinas se unen a proteínas en un 15%, dicloxacilina en un 97%. Se debe tomar en cuenta que sólo el compuesto libre es el que ejerce acción antibacteriana. La unión a proteínas es reversible, por lo cual las penicilinas al liberarse en la sangre o tejidos pueden ejercer su actividad.

La vida media es de 30 minutos para la penicilina G acuosa, y de 60 minutos para las penicilinas de espectro ampliado.

Las penicilinas se eliminan por el riñón a través de excreción tubular y filtración glomerular. Las penicilinas penetran en todos los tejidos excepto próstata, ojo y meninges.

Indicaciones

La penicilina G es el fármaco de elección en enfermedades infecciosas por lo cual se ha utilizado en infecciones respiratorias, cardíacas, del sistema nervioso central, septicemias, etc.²⁹

Las penicilinas no deben administrarse con los alimentos ya que así se reduce la fijación e inactivación ácida.

La penicilina V, está indicada en infecciones menores, por ejemplo, de vías respiratorias como es el caso de sinusitis, faringitis, otitis. La administración oral eficacia variable, razón por la que no está indicada en pacientes gravemente enfermos.

La penicilina G inhibe los *Enterococos*, sin embargo se debe tomar en cuenta que su administración se debe hacer simultáneamente con un aminoglucósido, de esta manera se puede conseguir efectos bactericidas.

Si es el caso de infecciones graves, la penicilina G se debe administrar por vía intravenosa en inyección directa o en perfusión lenta diluida.²⁹

Efectos adversos

El efecto adverso más frecuente es hipersensibilidad que puede producir fiebre, asma, purpura trombocitopénica, anemia hemolítica, neutropenia, pancitopenia y vasculitis, también puede haber shock anafiláctico.²⁹

2.3.4 Cefalosporinas

Giusseppe Brotzu, en 1945 relacionó la salud de personas que se bañaban en aguas contaminadas del golfo de Cagliari con la acción de microorganismos productores de antimicrobianos. En 1948 aisló el hongo *Cephalosporium acremonium*, del cual se derivaron la cefalosporina P, N, y C, de la cual se obtienen las nuevas cefalosporinas

Estructura química

A partir de la cefalosporina C se obtiene el ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), al cual se lo modifica en sus cadenas laterales, esto modifica la actividad antimicrobiana, para dar lugar a cuatro generaciones.

Farmacología

Las cefalosporinas actúan en la transpeptidación, la cual se da fuera de la membrana celular, donde se produce entrecruzamiento entre dos cadenas, gracias a la enzima transpeptidasa, las cefalosporinas inhiben la enzima transpeptidasa con lo cual se produce la muerte bacteriana.

La mayoría de cefalosporinas se deben administrar parenteralmente, ya que tienen pobre absorción oral y no llegan a concentraciones antibióticas adecuadas. Las cefalosporinas penetran a la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, incluyendo líquido ascítico, prostático, pericárdico, sinovial y pleural, también son capaces de atravesar la placenta y pasar a la leche materna.

La eficacia está relacionada con el tiempo de actuación, son bactericidas de efecto Su eficacia se relaciona más con el tiempo de actuación que con la concentración en el medio activo, son bactericidas de efecto lento sólo en fase de crecimiento bacteriano. Su efecto bactericida máximo es a concentraciones 4 veces superiores a la concentración inhibitoria mínima. El efecto posantibiótico dura aproximadamente 2 horas frente a cocos Gram positivos, y es menor o inexistente ante los cocos gramnegativos.^{30, 31}

Clasificación

Las cefalosporinas se clasifican en 4 generaciones, cada generación tiene actividad antibiótica similar. Las últimas generaciones se caracterizan por tener amplio espectro, sin embargo son las que mayor resistencia presentan.³⁰

Las cefalosporinas de primera generación se administran vía oral o parenteral, todas las cefalosporinas se pueden administrar por vía oral excepto cefalotina y cefazolina que únicamente se pueden administrar vía parenteral. Este grupo de cefalosporinas tienen una buena actividad contra bacterias aerobias Gram-positivas, excepto contra *Enterococos*, *Staphylococcus* y *Neumococos* resistentes. Poseen también actividad contra algunos Gram-negativos adquiridos en la comunidad: *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *P. mirabilis* y *E. coli*.^{30, 31}

Las cefalosporinas de segunda generación tienen mayor actividad contra bacilos gramnegativos. Todas las cefalosporinas de este grupo poseen igual actividad que las de primera generación, pero su acción es más extensa ya que incrementa la actividad contra microorganismos Gram negativos, siendo más potente contra *Haemophilus influenzae* y *Neisseria* sp. Cefoxitina, cefotetan y cefmetazole son activos contra el grupo de *B. fragilis*, estas cefalosporinas no deben administrarse en meningitis a excepción de cefuroxima. Estas cefalosporinas también se pueden administrar vía oral y parenteral dependiendo de qué fármaco se trate.^{30, 31}

Las cefalosporinas de tercera generación suelen ser más eficaces frente a bacilos gramnegativos y a cocos Gram positivos, excepto *S. aureus*. Estas cefalosporinas son de elección en la meningitis y se utilizan también para combatir infecciones por bacilos gramnegativos. Estas cefalosporinas son bastante activas contra la mayoría de bacterias Gram negativas entre ellas organismos entéricos, bacterias productoras de Beta-lactamasas a excepción de *Enterobacter* y, *Citrobacter*. La administración de estos fármacos puede ser oral o parenteral.³⁰

Las cefalosporinas de cuarta generación son únicamente de administración parenteral, su actividad es tan extensa como las de tercera generación. Actúan ampliamente contra Beta-lactamasas, *Enterobacter*, *Citrobacter*, bacilos aerobios Gram negativos resistentes a cefalosporinas de

tercera generación y tienen mejor actividad contra algunos Gram-positivos

30.

Generación	Parenterales	Orales
Primera	Cefalotina Cefazolina Cefradina Cefapirina	Cefalexina Cefadroxilo Cefradina
Segunda	Cefamandol Cefonicid Cefoxitina Cefuroxime Cefotetan Cefmetazole Ceforanide Ceforinida	Loracarbef Cefaclor Cefuroxime axetil Cefprozil
Tercera	Ceftazidime Cefotaxime Ceftriaxone Ceftizoxime Cefoperazone Moxalactam Cefmenoxime	Cefixime Ceftibuten Cefdinir Cefpodoxima proxetil

Cuarta	Cefepime Cefpirone Cefpiramide Cefozopran	
--------	--	--

Tabla 1: Clasificación de las cefalosporinas, tomado de B Rivas, MA Rivas, EL Dávila, M Rodríguez, Cefalosporinas. de la primera a la cuarta generación, Revista facultad de medicina, RFM v.25 n.2 Caracas dic. 2002

Indicaciones

Las cefalosporinas de primera generación se utilizan para tratar infecciones leves del tracto respiratorio, piel y vías urinarias. Las cefalosporinas de segunda generación se utilizan en el tratamiento de infecciones de vías urinarias, vías respiratorias inferiores causadas por bacilos gramnegativos.³¹

Efectos adversos

Son menos frecuentes que los efectos adversos de las penicilinas. Se presentan reacciones dermatológicas maculopapulares o morbiliformes en menos de 3% de los casos. Se han reportado casos de dermatitis exfoliativa y del síndrome de Stevens Johnson. La incidencia de anafilaxia esta entre 0.0001 y 0.1%. Se debe tomar en cuenta que todas las cefalosporinas

pueden producir enterocolitis por *C. difficile*. Ocurre con poca frecuencia nefritis intersticial, neutropenia, granulocitopenia y eosinofilia.³¹

2.3.5 Carbapenémicos

Tras 50 años de la aparición de las penicilinas, y la aparición de cepas bacterianas resistentes se descubrieron los carbapenémicos. Estos fármacos son antibióticos β -lactámicos dotados de mayor espectro, actividad y resistencia a las β -lactamasas.

Poseen un amplio espectro de actividad y son altamente potentes contra bacterias Gram negativas y Gram positivas.

Todos los carbapenémicos disponibles son similares en cuanto a espectro se refiere, aunque con diferencias significativas en su actividad antimicrobiana que en último término determinan las indicaciones clínicas de cada uno.

Estructura química

El anillo carbapenem es un azobiciclo formado por la condensación de un anillo β -lactámico y otro pirrolidínico de 5 miembros. Posee un átomo de carbono y un enlace no saturado entre 2 y 3. Todos tienen en posición 6 un grupo hidroxietilo que protege al anillo β -lactámico de serino- β -lactamasas y en posición 3 un radical carboxilo, que ayuda que el anillo pirrolidínico active

al β -lactámico. Los distintos carbapenems son fruto de sustituciones en 1 y

2.³³

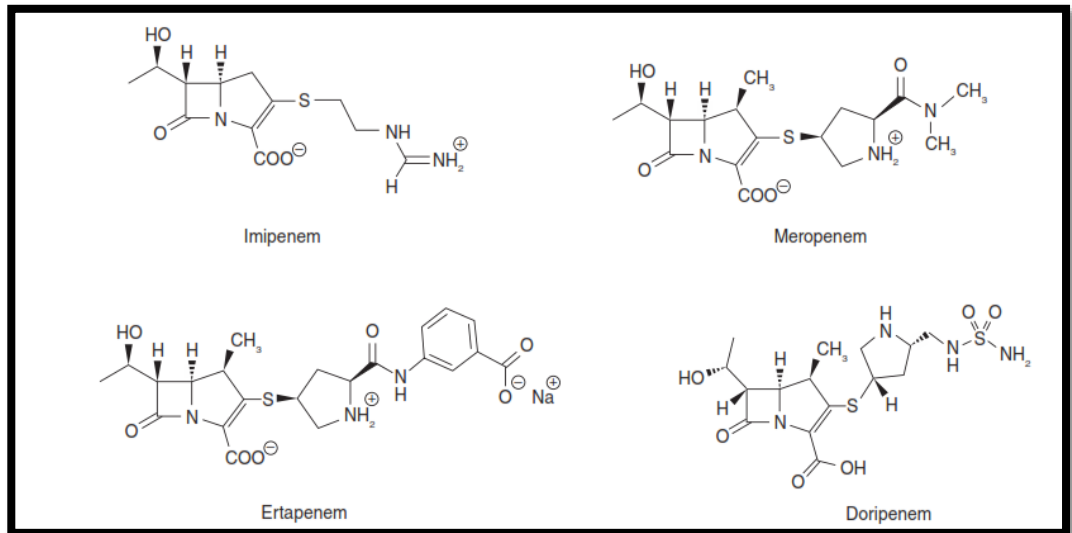


Figura 3. Estructura de carbapenems. Tomado de Fresnadillo M, García M, Sánchez E, García J, Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2010; 28(Supl 2):53-64.

Mecanismo de acción

Al igual que las penicilinas y cefalosporinas el mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de la pared bacteriana.

Estos medicamentos tienen afinidad por enzimas que forman el peptidoglucano (PBPs), el cual forma parte de la pared celular bacteriana y se clasifican en transglicosilasas, transpeptidasas y carboxipeptidasas. Los carbapenemicos presentan gran afinidad por bacterias Gran negativas en PBPs de alto peso molecular, ya que atraviesan por porinas de la membrana

externa.³² Estos medicamentos debilitan la pared bacteriana produciendo lisis bacteriana por lo que son bactericidas. Sin embargo frente a *Listeria monocytogenes* meropenem y ertapenem actúan como bacteriostáticos, aunque meropenem es bactericida a las 24 horas.²⁹

Farmacología

Los carbapenémicos únicamente deben ser administrados vía parenteral. Como ya se mencionó la actividad antimicrobiana es dependiente del tiempo; la eficacia terapéutica mejora utilizando dosis más elevadas, disminuyendo el intervalo terapéutico o prolongando el tiempo de perfusión sin incrementar la dosis. Se ha demostrado que la eficacia clínica de meropenem es idéntica con 500 mg/6 h y con 1 g/8 h.⁵

Su unión a proteínas plasmáticas es débil en caso de imipenem y meropenem y fuerte con doripenem y ertapenem. Tienen buena distribución corporal, sobre todo a nivel del Sistema Nervioso Central, Peritoneo y Riñón. Se excretan principalmente por la orina y poco por la bilis y heces fecales. Su vida media varía desde una hora para el Imipenem hasta 24 horas para el Ertapenem. Estos medicamentos tienen efecto post-antibiótico prolongado contra bacilos Gram negativos, por lo que las dosis se deben administrar entre seis a ocho horas.³²

Indicaciones

Por su espectro, imipenem y meropenem están indicados en infecciones nosocomiales graves. Son los medicamentos de elección para tratar empíricamente infecciones en las que se sospecha bacterias productores de BLEE o AmpC, las cuales han desarrollado resistencia a cefalosporinas de tercera generación, y también en pacientes que han recibido antimicrobianos de amplio espectro, por el riesgo del contacto con cepas multirresistentes.⁵

Clasificación

- B Lactamasas tipo AmpC o cefalosporinasas:

Están involucradas en la resistencia a las cefalosporinas. No se inhiben ante la presencia del ácido clavulánico, tazobactam ni EDTA.⁵

- Carbapenemasas: Pueden hidrolizar a otros β -lactámicos. Son resistentes contra los inhibidores de β -lactamasas disponibles.
- Serin carbapenemasas clase A: Hidrolizan penicilinas, cefalosporinas que depende del sustrato sobre el que actúan. Pueden dividirse en seis grupos, de los cuales cuatro grupos están formados por miembros de las enzimas SME, IMI/NMC-A, KPC y GES/IBC, SHV-38 y SFC-1. Dichas enzimas se encuentran en la familia *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas putida*, , *A. baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* y *P. aeruginosa*.⁵

Efectos adversos

Los carbapenems están contraindicados en pacientes con alergia a penicilinas o cefalosporinas. Los efectos adversos más comunes son náuseas, cefalea, diarrea, vómito, flebitis, exantema y prurito. Se pueden presentar convulsiones con meropenem, ertapenem y doripenem. ⁵

3. METODOLOGÍA

3.1 PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS

3.1.1 PROBLEMA

¿Cuáles son los principales factores de riesgo para desarrollar infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Cirugía General del Hospital San Francisco de Quito entre julio 2012 a diciembre 2014?

3.1.2 OBJETIVOS

- **OBJETIVO GENERAL.**

Determinar los principales factores de riesgo para desarrollar infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Cirugía General del Hospital San Francisco de Quito entre julio del 2012 a diciembre del 2014.

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Determinar cuál es la principal comorbilidad de los pacientes con infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* productoras de BLEE, tomados como muestra para este estudio.

- Determinar cuál de las bacterias tomadas para el estudio se aisló con mayor frecuencia en los cultivos y antibiogramas.
- Establecer cuál es el antibiótico más utilizado en el tratamiento de infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* productoras de BLEE, en los servicios de medicina interna y cirugía general del hospital San Francisco de Quito durante julio 2012 a diciembre 2014.

3.2 JUSTIFICACIÓN

El objetivo de esta investigación a realizarse en los servicios de Medicina Interna y Cirugía General del Hospital San Francisco de Quito, es observar la relación de diversos factores de riesgo que llevarían a la población a desarrollar infecciones (infección de vías urinarias, neumonía adquirida en la comunidad, infecciones del sitio quirúrgico etc.,) por *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* productoras de BLEE en el periodo comprendido entre el 2012-2014. También se observara la resistencia y sensibilidad a los diferentes tipos de antibióticos más utilizados en la terapéutica de dichos pacientes, debido a la gran cantidad de casos de infecciones que estos microorganismos producen en nuestro medio. Con estos resultados en el futuro se podrán plantear intervenciones para disminuir estos factores a fin de intervenir y disminuir el desarrollo de esta patología de importancia tanto clínica como epidemiológica.

3.3 UNIVERSO

El presente estudio se realizó en 460 pacientes ingresados en los servicios de medicina interna y cirugía general del Hospital San Francisco de Quito, con diagnóstico de proceso infeccioso (infección de vías urinarias, neumonía, meningitis, infección del sitio quirúrgico, peritonitis, etc.), que tengan cultivos positivos para *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* o *Proteus mirabilis* ya sea que produzca betalactamasas de espectro extendido o no.

3.4 TIPO DE ESTUDIO

Estudio analítico retrospectivo de casos y controles para determinar los factores de riesgo que más se relacionan con el desarrollo de infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes del servicio de Medicina Interna y Cirugía General del Hospital San Francisco de Quito.

Casos: pacientes que presentaron cultivo y antibiograma positivo para *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes del servicio de Medicina Interna y Cirugía General del Hospital San Francisco de Quito.

Controles: pacientes que presentaron cultivo y antibiograma positivo para *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* que no sean productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes del servicio de Medicina Interna y Cirugía General del Hospital San Francisco de Quito.

3.5 ANÁLISIS DE DATOS

Para analizar los datos utilizamos el programa SPSS V.22 donde evaluamos los resultados arrojados por los antibiogramas y la historia clínica de los respectivos pacientes, de esta forma conocimos cuáles son los factores de riesgo que mayormente se asocia con infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* productoras de betalactamasas de espectro extendido, en pacientes de los servicios de Medicina Interna y Cirugía General del Hospital san Francisco de Quito.

3.6 ASPECTOS BIOETICOS

Una vez propuesto el tema ante el departamento de Docencia del Hospital San Francisco de Quito y aprobado por el comité de bioética de la Universidad Central del Ecuador que fue asignado por dicho hospital, procedimos a la recolección de los datos manteniendo la reserva de los nombres y datos de los pacientes en todo momento.

3.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	OPERACIONALIZACION	CATEGORIA	DEFINICION	INDICADOR	NIVEL DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA
EDAD	ORDINAL	EDAD DE LOS PACIENTES TOMADOS EN EL ESTUDIO	CUANTITATIVA	TIEMPO QUE HA VIVIDO UNA PERSONA, CONTADO DESDE SE NACIMIENTO	MODA	AÑOS	AÑOS
SEXO	NOMINAL	GENERO DE LOS PACIENTES TOMADOS PARA EL ESTUDIO	CUALITATIVA	CONDICION ORGANICA QUE DISTINGUE HOMBRE DE MUJERES	MODA	NOMINAL	MASCULINO FEMENINO
COMORBILIDAD	NOMINAL	PRESENCIA O AUSENCIA DE COMORBILIDADES EN LOS INDIVIDUOS TOMADOS COMO MUESTRA PARA EL ESTUDIO	CUALITATIVA	LA PRESENCIA DE UNO O MAS TRASTORNOS, ADEMAS DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA	PORCENTAJE	NOMINAL	SI/NO
ANTIBIOTICOTERAPIA EN LOS 90 DIAS PREVIOS A LA FECHA DE INGRESO	NOMINAL	EL HECHO DE HABER RECIBIDO ANTIBIOTICOS EN LOS 90 DIAS ANTERIORES A LA FECHA DE INGRESO HOSPITALARIO	CUALITATIVA	ANTIBIOTICO ES UNA SUSTANCIA QUIMICA QUE MATA O IMPIDE CRECIMIENTO DE MICROORGANISMO SUCEPTIBLES	PORCENTAJE	NOMINAL	SI/NO
EPISODIOS ANTERIORES DE INFECCIONES	NOMINAL	HABER PRESENTADO INFECCIONES PREVIAS EN EL SITIO DE INFECCION ACTUAL	CUALITATIVA	INFECCION ES LA INVASION Y MULTIPLICACION DE ORGANISMOS	PORCENTAJE	NOMINAL	SI/NO

				PATOGENOS EN UN TEJIDO DEL HOSPEDADOR			
CULTIVO DONDE SE AISLO MAYOR NUMERO DE ESCHERECHIA COLI, KLEBSIELLA PNEUMONIAEO PROTEUS MIRABILIS PRODUCTORAS DE BLEE	ORDINAL	CUAL DE LAS SECRECIONES CULTIVADOS TUVO EL MAYOR NUMERO PORCENTAJE DE IDENTIFICACION DE LAS BACTERIAS ESTUDIADAS		FAVORECER EL CRECIMIENTO DE DETERMINADO ORGANISMO EN UN MEDIO FAVORABLE PARA SU DESARROLLO	MODA	ORDINAL	1. ORINA 2. ESPUTO 3. PUNTA DE 4. CATETER 5. SANGRE 6. LIQUIDO 7. PE7RITONEAL 8. LIQUIDO 9.PERIPANCREATICO 10. LIQUIDO BILIAR 11. CEPILLADO BRONQUIAL 12. LIQUIDO PLEURAL 13. ABSCESO 14. ABSCESO HEPATICO 15. ABSCESO PERIABDOMINAL 16. ULCERA 17. HERIDA QUIRUGICA 18. HERIDA SECRECION 19. TRAQUEAL
ANTIBIÓTICO MÁS UTILIZADO EN TRATAMIENTO DE INFECCIONES	ORDINAL	CUAL FUE EL ANTIBIOTICO MAS UTILIZADO EN EL TRATAMIENTO DE ESTAS INFECCIONES OCASIONADAS POR		ANTIBIOTICO ES UNA SUSTANCIA QUIMICA QUE MATA O IMPIDE CRECIMIENTO DE	MODA	ORDINAL	1.AMIKACINA 2.AMIKACINA/IMIPENEM 3.AMOXICILINA/AC. CLAVULANICO 4.AMPICILINA/SULBACTAM

<p>POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE, ESCHERICHIA COLI Y PROTEUS MIRABILIS PRODUCTORAS DE BLEE EN MEDICINA INTERNA Y CIRUGIA GENERAL DESDE JULIO 2012 A DICIEMBRE 2014</p>		<p>ESTAS BACTERIAS, DURANTE EL PERIODO DE TIEMPO ESTABLECIDO</p>		<p>MICROORGANIS MO SUCEPTIBLES</p>			<p>5.CEFEPIME 6.CEFTRIAXONA 7.CEFUROXIMA 8.CIPROFLOXACIN O 9.FOSFOMICINA 10.GENTAMICINA 11.IMIPENEM 12.IMIPENEM/VAN COMICINA 13.IMIPENEM/FOS FOMICINA 14.LEVOFLOXACI NO 15.MEROPENEM 16.NITROFURANT OINA 17.PIPERACILINA/ TAZOBACTAM 18.TRIMETROPIN/ SULFAMETOXAZO L</p>
---	--	--	--	--	--	--	--

4. RESULTADOS

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS

Del total de pacientes ingresados en los servicios de Medicina interna y Cirugía general, 460 cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. Se dividió en 2 grupos, el primer grupo de casos con 230 pacientes quienes presentaban cultivos positivos para *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *P. mirabilis* productoras de BLEE, y un segundo grupo de controles con 230 pacientes quienes presentaron cultivos positivos para los microorganismos estudiados pero BLEE negativos.

Para analizar la variable edad se agrupó en ocho intervalos cada diez años, empezando desde 18 años hasta 98 años, que fueron los límites de edad tomados para la muestra. De estos intervalos la moda fue el intervalo siete que corresponde a las edades comprendidas entre 79 a 88 años con una frecuencia de 20,87%. (Figura 1).

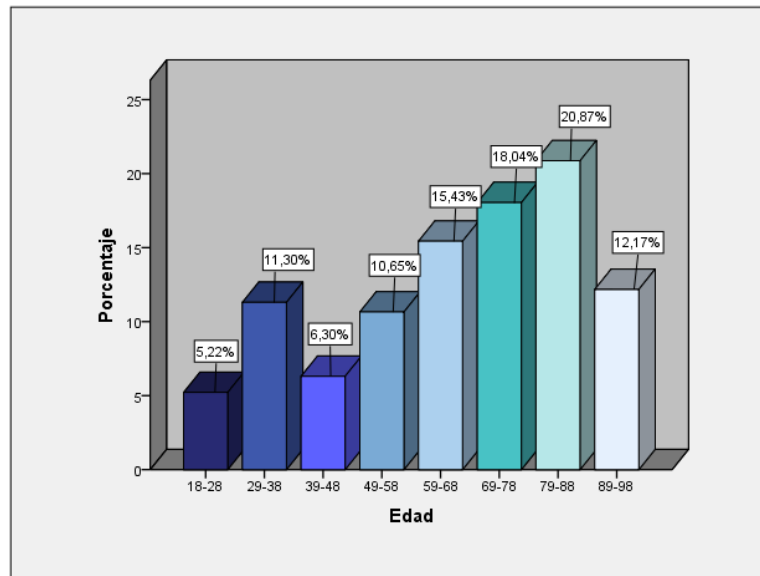


FIGURA 1. FRECUENCIAS DE VARIABLE EDAD

Autores: Arias Casierra Carlos Andrés, Gallardo Avila Raquel Estefanía. Año 2015.

En cuanto a la variable sexo, en el total del estudio, se evidenció que 296 pacientes fueron mujeres que corresponde el 64,3%, en tanto que el 35,7% correspondió a 164 pacientes hombres. (Figura 2)

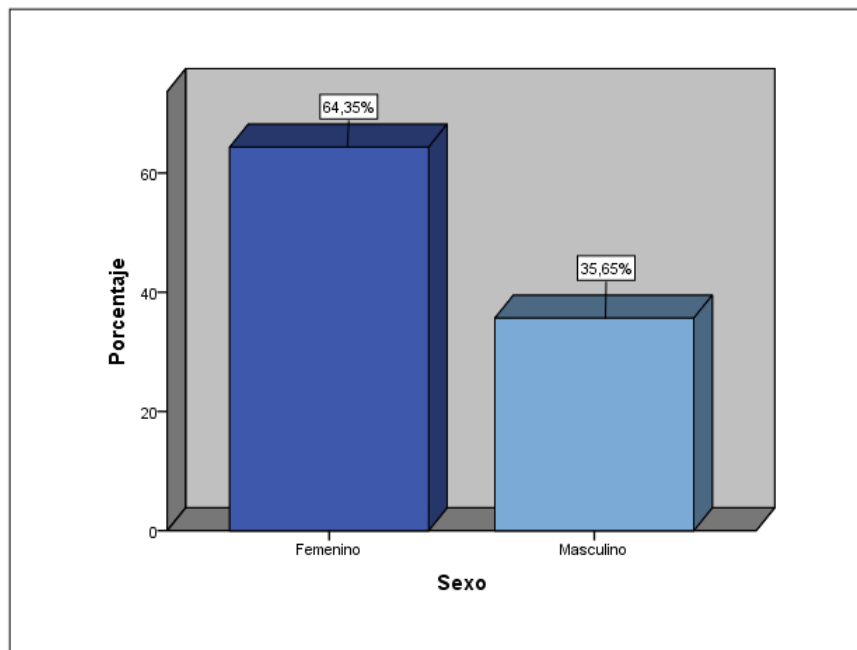


FIGURA 2. FRECUENCIA DE VARIABLE SEXO

Autores: Arias Casierra Carlos Andrés, Gallardo Avila Raquel Estefanía. Año 2015.

Del total de pacientes (460), el 78,48% que perteneció a 361 pacientes presentaban comorbilidades, mientras que el 21,52% que correspondió a 99 pacientes no presentaron comorbilidades. (Figura 3). Siendo la de mayor frecuencia diabetes mellitus tipo 2.

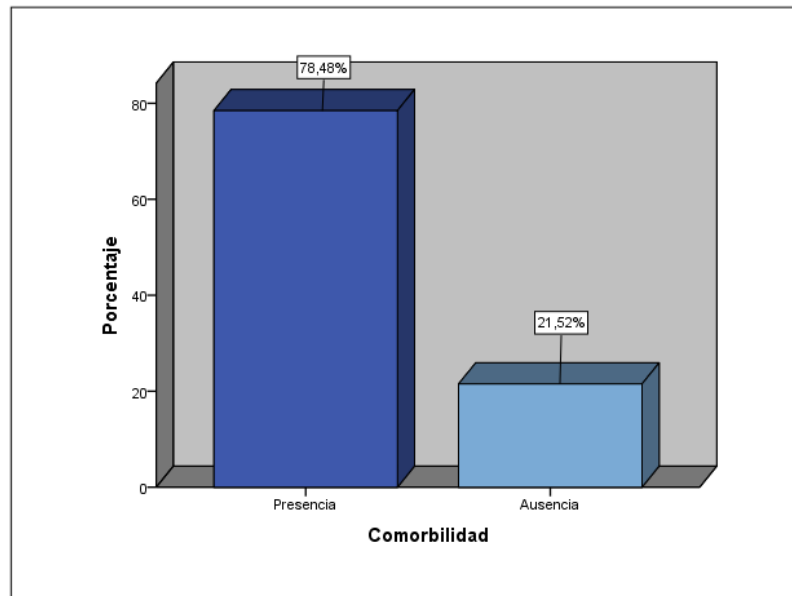


FIGURA 3. FRECUENCIA DE VARIABLE COMORBILIDAD

Autores: Arias Casierra Carlos Andrés, Gallardo Avila Raquel Estefanía. Año 2015.

De los pacientes estudiados, el 79,8% (367 individuos) no recibieron antibioticoterapia 90 días previos al ingreso, mientras que el 20,2% (93 individuos) recibieron antibioticoterapia. (Figura 4)

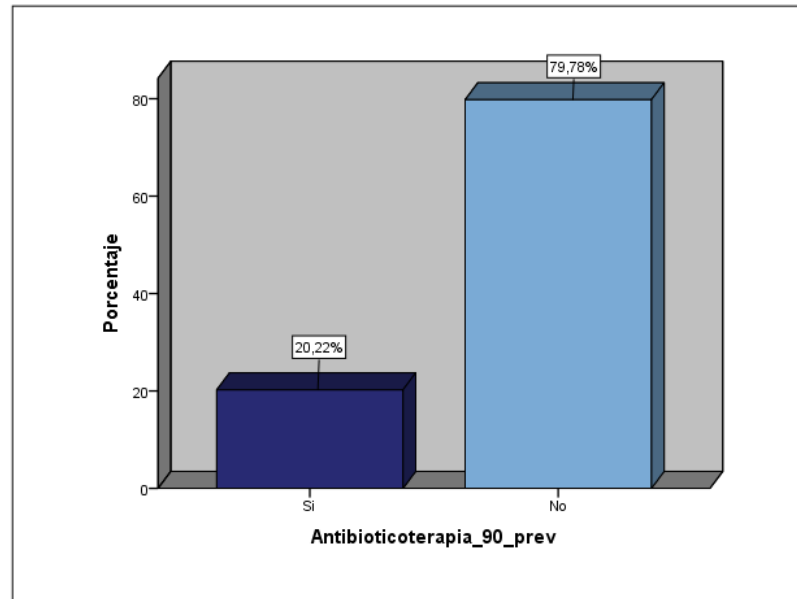


FIGURA 4. FRECUENCIA DE VARIABLE ANTIBIOTICOTERAPIA 90 DIAS PREVIOS

Autores: Arias Casierra Carlos Andrés, Gallardo Avila Raquel Estefanía. Año 2015.

En el estudio, la bacteria aislada con mayor frecuencia fue *E. coli*, presentando el 82,2%, seguido de *K. pneumoniae* con el 14,6%, *P. mirabilis* presentó el 2,6%, y *K. oxytoca* el 0,7% (Figura 5). De la variable tipo de muestra, se observó que el más frecuente fue el urocultivo con un 72,6%, seguido por el líquido peritoneal con el 6,3%. (Figura 6, tabla 6).

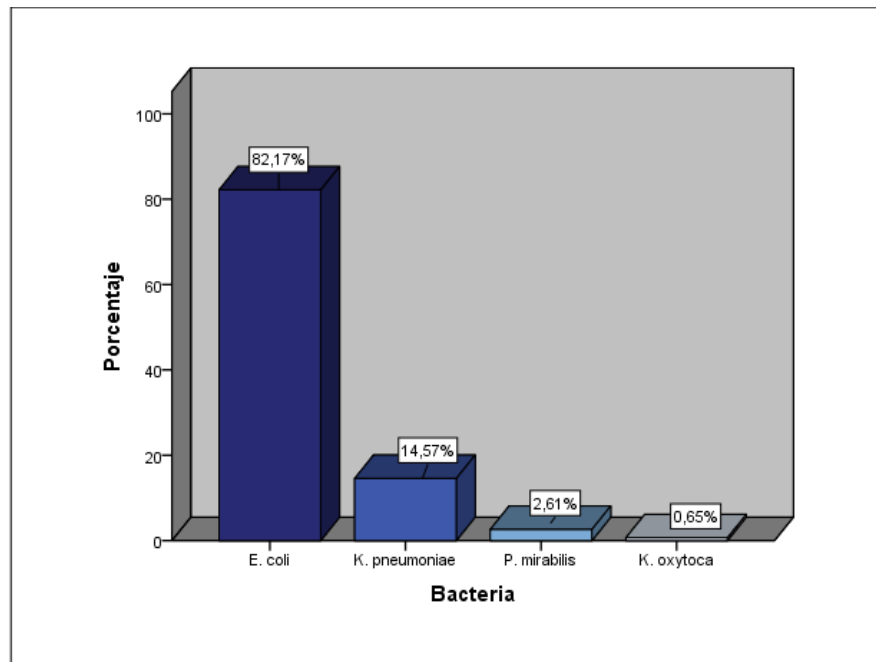


FIGURA 5. FRECUENCIA DE BACTERIA MÁS AISLADA EN CULTIVOS

Autores: Arias Casierra Carlos Andrés, Gallardo Avila Raquel Estefanía. Año 2015.

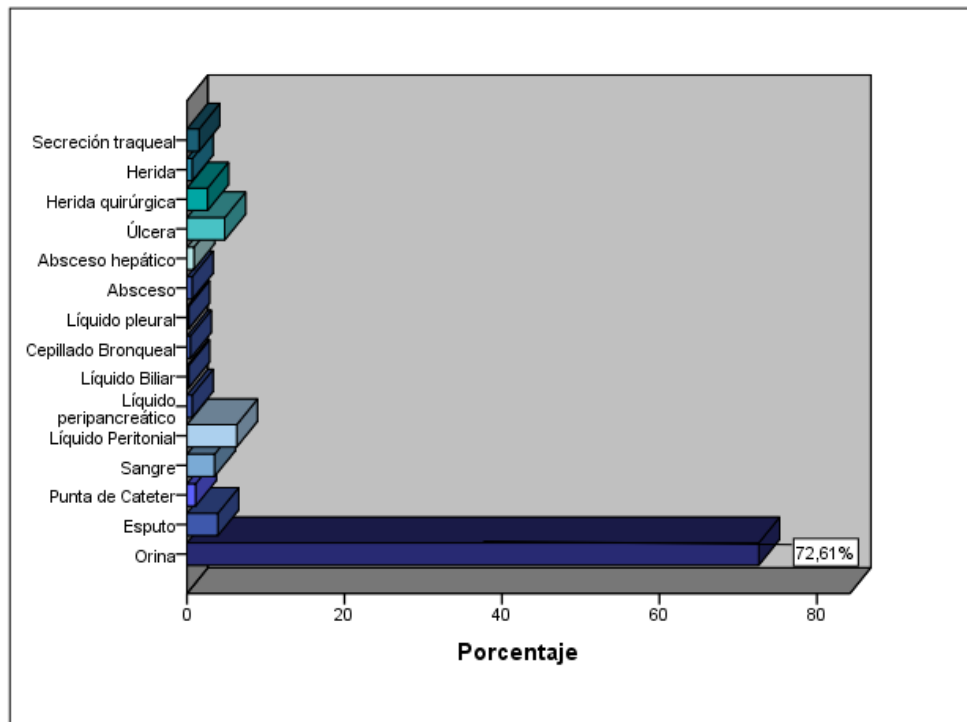


FIGURA 6. FRECUENCIA DE CULTIVO MÁS FRECUENTE

Autores: Arias Casierra Carlos Andrés, Gallardo Avila Raquel Estefanía. Año 2015.

TABLA 6.FRECUENCIA DE CULTIVO MAS FRECUENTE

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Orina	334	72,6	72,6	72,6
Esputo	18	3,9	3,9	76,5
Punta de Catéter	5	1,1	1,1	77,6
Sangre	16	3,5	3,5	81,1
Líquido Peritoneal	29	6,3	6,3	87,4
Líquido peripancreático	3	,7	,7	88,0
Líquido Biliar	1	,2	,2	88,3
Cepillado Bronqueal	2	,4	,4	88,7
Líquido pleural	1	,2	,2	88,9
Absceso	3	,7	,7	89,6
Absceso hepático	4	,9	,9	90,4
Úlcera	22	4,8	4,8	95,2
Herida quirúrgica	12	2,6	2,6	97,8
Herida	3	,7	,7	98,5
Secreción traqueal	7	1,5	1,5	100,0
Total	460	100,0	100,0	

Autores: Arias Casierra Carlos Andrés, Gallardo Avila Raquel Estefanía. Año 2015.

Al analizar independientemente el grupo correspondiente a casos, se pudo observar que para la variable tipo de microorganismo fue *E. coli* la que mayor frecuencia presentó (81,6%) (Tabla 7).

TABLA 7. FRECUENCIA DE BACTERIA MAS AISLADA EN GRUPO CASOS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<i>E. coli</i>	188	81,7	81,7	81,7
	<i>K. pneumoniae</i>	30	13,0	13,0	94,8
	<i>P. mirabilis</i>	12	5,2	5,2	100,0
	Total	230	100,0	100,0	

Autores: Arias Casierra Carlos Andrés, Gallardo Avila Raquel Estefanía. Año 2015

Dentro del mismo grupo, 122 pacientes (53%) padecieron infecciones previas en el mismo órgano o sistema que presentaron al ingreso, mientras que el 47% no padecieron infecciones previas. (Figura 8).

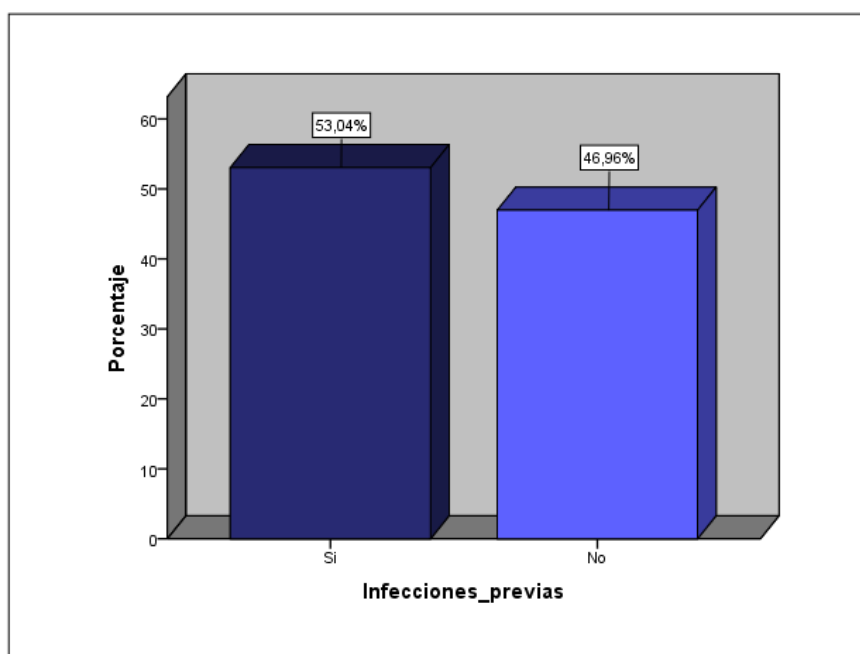


FIGURA 8. FRECUENCIA DE VARIABLE INFECCIONES PREVIAS

Autores: Arias Casierra Carlos Andrés, Gallardo Avila Raquel Estefanía. Año 2015

Se evidenció que el antibiótico más utilizado para tratar estas infecciones por bacterias productoras de BLEE fue imipenem con 53% del total de casos (Figura 9, tabla 9).

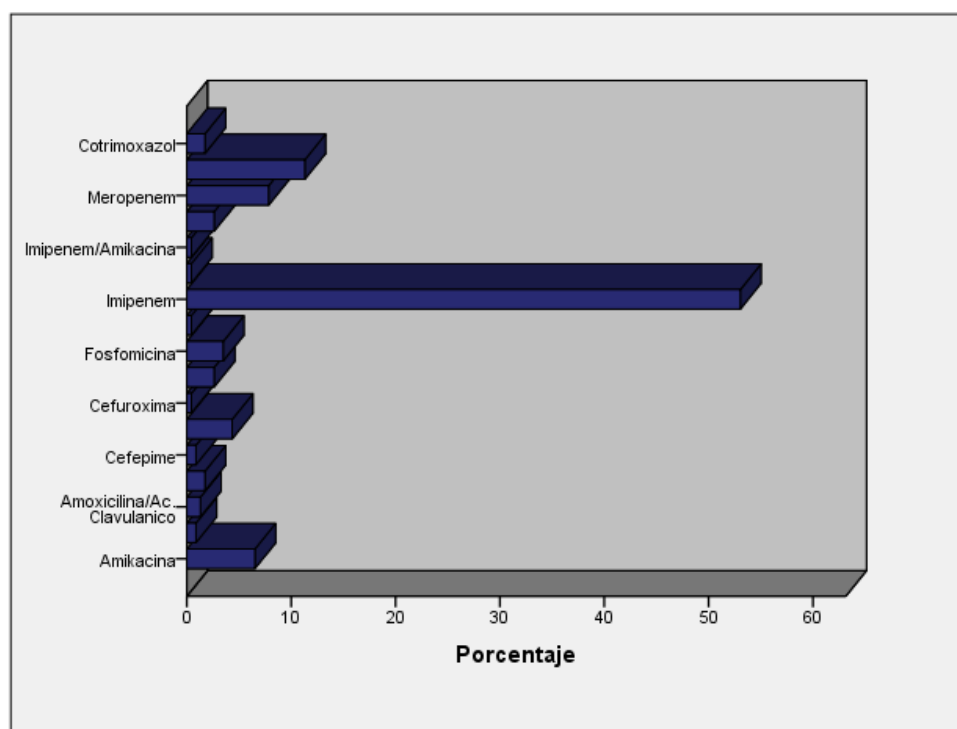


FIGURA 9. FRECUENCIA DE ANTIBIOTICO MÁS UTILIZADO EN GRUPO CASOS

Autores: Arias Casierra Carlos Andrés, Gallardo Avila Raquel Estefanía. Año 2015.

TABLA 9. FRECUENCIA DE ANTIBIOTICO MÁS UTILIZADO EN GRUPO CASOS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Amikacina	15	6,5	6,5	6,5
Amikacina/Imipenem	2	,9	,9	7,4
Amoxicilina/Ac.	3	1,3	1,3	8,7
Clavulánico				
Ampicilina/Sulbactam	4	1,7	1,7	10,4
Cefepime	2	,9	,9	11,3
Ceftriaxona	10	4,3	4,3	15,7
Cefuroxima	1	,4	,4	16,1
Ciprofloxacino	6	2,6	2,6	18,7
Fosfomicina	8	3,5	3,5	22,2
Gentamicina	1	,4	,4	22,6
Imipenem	122	53,0	53,0	75,7
Imipenem/Fosfomicina	1	,4	,4	76,1
Imipenem/Amikacina	1	,4	,4	76,5
Levofloxacina	6	2,6	2,6	79,1
Meropenem	18	7,8	7,8	87,0
Piperacilina	26	11,3	11,3	98,3
Cotrimoxazol	4	1,7	1,7	100,0
Total	230	100,0	100,0	

Autores: Arias Casierra Carlos Andrés, Gallardo Avila Raquel Estefanía. Año 2015.

Para poder analizar la existencia de correlaciones entre las distintas variables, dentro de cada grupo se utilizaron tablas de contingencia.

En cuanto a la comorbilidad como factor de riesgo para el desarrollo de estas infecciones, el resultado obtenido para el Odds Ratio fue de 0.975 con un intervalo de confianza comprendido entre 0.625-1,520 valor p: 0.05 lo cual no fue estadísticamente significativo, (Tabla 10).

**TABLA 10: ESTIMACIÓN DE RIESGO EN LA TABULACIÓN
CRUZADA DE COMORBILIDAD EN EL GRUPO DE CASOS Y
CONTROLES**

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds ratio para Comorbilidad (Presencia / Ausencia)	,975	,625	1,520
Para cohorte			
Caso_o_Control = Casos	,987	,792	1,231
Para cohorte			
Caso_o_Control =	1,013	,810	1,267
Controles			
N de casos válidos	460		

Autores: Arias Casierra Carlos Andrés, Gallardo Avila Raquel Estefanía. Año 2015.

Simultáneamente, al analizar como factor de riesgo antibioticoterapia 90 días previos al ingreso, se observó que existe un OR= 22.713 con un intervalo de confianza entre 9.67 y 53.33 valor p: 0,05. (Tabla 11).

TABLA 11: ESTIMACIÓN DE RIESGO EN LA TABULACIÓN CRUZADA DE ANTIBIOTICOTERAPIA 90 DIAS PREVIOS EN EL GRUPO DE CASOS Y CONTROLES

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds ratio para Antibioticoterapia_90_pre v (Si / No)	22,713	9,674	53,326
Para cohorte Caso_o_Control = Casos	2,401	2,090	2,758
Para cohorte Caso_o_Control = Controles	,106	,049	,230
N de casos válidos	460		

Autores: Arias Casierra Carlos Andrés, Gallardo Avila Raquel Estefanía. Año 2015

Dentro de los pacientes que mostraron infecciones previas en el mismo órgano o sistema, se evidenció que exhiben entre el 1.02 y el 2.12 mayor probabilidad de presentar infecciones con cepas productoras de BLEE que aquellos que no presentaron infecciones previas (Tabla 12).

**TABLA 12: ESTIMACIÓN DE RIESGO EN LA TABULACIÓN
CRUZADA DE INFECCIONES EN EL GRUPO DE CASOS Y
CONTROLES**

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds ratio para Infecciones_previas (Si / No)	1,469	1,017	2,121
Para cohorte Caso_o_Control = Casos	1,211	1,008	1,455
Para cohorte Caso_o_Control = Controles	,825	,685	,993
N de casos válidos	460		

Autores: Arias Casierra Carlos Andrés, Gallardo Avila Raquel Estefanía. Año 2015.

5. DISCUSIÓN

Este estudio busco determinar cuáles son los principales factores de riesgo para adquirir infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* productoras de betalactamasas de espectro extendido, en paciente hospitalizados en los servicios de medicina interna y cirugía general del hospital San Francisco de Quito entre el periodo comprendido de enero 2012 a diciembre del 2014.

En un estudio realizado en el 2003 sobre terapia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido se analizan aspectos epidemiológicos con respecto a la terapéutica, y se evidencia que los fármacos más utilizados son los carbapenémicos, sin embargo es común el uso de cefalosporinas. En nuestro estudio se evidencio que los antibióticos carbapenémicos también se usaron como primera línea en el tratamiento, al igual que en el estudio mencionado. También se reportó uso de cefalosporinas sobre todo en fases iniciales de la antibioticoterapia antes de conocer el resultado del cultivo confirmatorio.⁸

En una revisión de García-Vázquez et al. se concluyó que la bacteria mayormente aislada es *Escherichia coli*, y que el tratamiento de elección fue a base de imipenem, lo cual también se pudo demostrar en nuestro estudio con un 53% de casos donde se utilizó el mismo antibiótico como fármaco de primera elección. En la revisión mencionada se evidencio que la antibioticoterapia previa es un factor de riesgo para desarrollar infecciones

por microorganismos BLEE positivo, lo cual también fue demostrado en nuestro estudio según los datos expuestos.⁵ García-Vázquez et al. menciona que en un estudio retrospectivo de casos-contróles, que compara *E. coli* BLEE positivo con *E. coli* sin BLEE, realizado en Hong Kong durante 2 años, indica como factores de riesgo la adquisición nosocomial, enfermedad grave de base y foco urinario. ⁵ Con base en los datos expuestos de los estudios mencionados, afirmamos que imipenem es el principal fármaco utilizado en el esquema de tratamiento. Según estadísticas del Hospital Voz Andes-Quito (HVQ), sobre el costo día del tratamiento con este principio activo es de aproximadamente de \$ 86,40, lo cual nos demuestra el alto costo e impacto económico, tanto al paciente en los casos de clínicas privadas como al Estado en el caso del sistema de salud pública. Por lo cual sería importante realizar estudios que validen los resultados a largo plazo del tratamiento con este medicamento.

En un estudio descriptivo transversal, realizado a 41 pacientes en un hospital de España durante dos años, donde el 56,4% fueron pacientes de género masculino, se evidenció que la mayor causa de bacterias productoras de BLEE fue infecciones de las vías urinarias con un 33,3%. La bacteria BLEE mayormente aislada fue *E. coli*. La sugerencia antibiótica para este germen por el servicio de Medicina Interna fue imipenem con un 46,2%, sin embargo se evidenció un 21,3% de resistencia a este fármaco, lo cual lo relacionan con el mal uso de antibióticos. En cuanto a los factores de riesgo que se analizaron ninguna de las variables fue estadísticamente significativa

para padecer bacteriemia. En nuestro estudio un 64.3% de los pacientes fueron del género femenino, la bacteria mayormente aislada fue *E. coli* al igual que el estudio mencionado.³⁵

En un hospital de cuarto nivel de Colombia en el año 2013 se estudió a un total de 220 pacientes, en el 62,7 % de estos pacientes se obtuvo *E. coli* y en el 37,3 %, *K. pneumoniae*, ambas productoras de BLEE. En cuanto a los factores de riesgo independiente del análisis multivariado se evidenció insuficiencia renal crónica (OR=2,99; IC95%, 1,10-8,11; p=0,031), cirugía urológica (OR=4,78; IC95%, 1,35-16,87; p=0,015), antecedente de antibioticoterapia tres meses anteriores al ingreso (OR=2,24; IC95%, 1,09-4,60; p=0,028), origen hospitalario de la infección (OR=2,92; IC95%, 1,39-6,13; p=0,004) y hospitalización previa (OR=1,59; IC95%, 1,03-2,46; p=0,036).³⁶ En nuestro estudio de casos y controles se aisló un 82,2% de *E. coli*, seguido de *K. pneumoniae* con el 14,6%, *P. mirabilis* presentó el 2,6%, y *K. oxytoca* el 0,7%, lo cual indica la alta prevalencia de *E. coli* como agente etiológico principal de varias infecciones. En el análisis de los datos de nuestro estudio, uno de los principales factores de riesgo fue antibioticoterapia en los 90 días previos, con un OR= 22.71 con IC comprendido entre 9,674-53,32, en ambos estudios de muestra que la antibioticoterapia previa, es un importante factor predisponente para el desarrollo de bacterias multirresistentes, motivo por el cual se debería reforzar el adecuado manejo de los antibióticos por parte del personal de salud, tanto a nivel comunitario como intrahospitalario.

En un estudio retrospectivo de casos, con 106 pacientes, realizado en España, se aisló BLEE en un 17,9% de 106 bacteriemias de foco urinario. En este estudio predominaba: sexo masculino, pacientes procedentes de casas asistenciales, enfermedad urológica previa y manipulación urológica frecuente, mayor uso de antibioticoterapia previa, alto porcentaje de infecciones urinarias previas, frecuencia de infección nosocomial e ingreso en el mes previo. Se evidenció variables independientes predictoras de infección urinaria por BLEE, la enfermedad urológica previa (*odds ratio* [OR]: 13,9, intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,5–8,2) y estar ingresado en una residencia (OR: 6,5, IC del 95%: 1,4–30,9).³⁷ En nuestro estudio el haber tenido una infección previa en el órgano o sistema que originó el ingreso actual fue un factor de riesgo significativo con un OR=1.469 y un IC de 1.017-2.12, lo cual se puede extrapolar al estudio realizado en España.

6. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en el presente estudio se puede concluir que:

1. La bacteria más aislada en los cultivos tomados como muestra fue *Escherichia coli* (82.2%), siendo el cultivo más frecuente el urocultivo (72.6%), lo cual se relaciona con la gran cantidad de casos de infección de vías urinarias.
2. El género más frecuente en nuestro estudio fue el femenino (64.3%), lo que concuerda con datos bibliográficos que respaldan que las infecciones de vías urinarias son más frecuente en este género.
3. En nuestro estudio el antibiótico más utilizado para el tratamiento de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Proteus mirabilis* productoras de BLEE, fue el imipenem siendo la principal opción terapéutica en un 53% de los individuos del grupo de casos.
4. Un 78.48% de pacientes presentó comorbilidades, sin embargo se obtuvo un OR= 0.975 con un IC de 0.625-1,520 lo que lo hace no estadísticamente significativo. En otros estudios la comorbilidad si fue un factor de riesgo estadísticamente significativo, la discordancia de los datos arrojados en nuestro estudio podría deberse al hecho que un gran porcentaje de pacientes del grupo control presentaban

comorbilidades, por el grupo etario al que pertenecían la mayoría (79-88 años).

5. El haber consumido antibioticoterapia 90 días previos al ingreso, es un factor de riesgo estadísticamente significativo (OR= 22.713 con un IC de 9.674-53.326 valor $P=0.05$), para desarrollar infecciones por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Proteus mirabilis* productoras de BLEE.
6. El haber presentado infecciones previas en el órgano o sistema de la infección actual que origino el ingreso, es un factor de riesgo estadísticamente significativo (OR=1,469, IC de 1,017 – 2,121 valor $P=0.05$), para adquirir infecciones por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Proteus mirabilis* productoras de BLEE.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. **Bisso A.** Antibioticoterapia en las infecciones graves. *Acta médica peruana* [internet]. Año 2011[Citado el 27 de octubre del 2014]. ; 28 (1): P. 27-38. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v28n1/a06v28n1.pdf>.
2. **Vincet JL, Sakr Y, Sprung CL, et al.** Sepsis in European intensive care units. *Crit Care Med* [Internet]. Año 2006 [citado el 27 de octubre del 2014]; 34(2): p. 344-352. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424713>.
3. **Angus D, Lidicker J, Clermorm J, Carcillo J, Pinsky MR, Linde WT.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. Año 2001[citado el 27 de octubre del 2014]; 29(7): p. 1303-1310. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445675>.
4. **Fariñas M, Martínez-Martínez L.** Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [Internet]. Año 2013 [citado el 27 de octubre del 2014]; [31 \(6\)](#): p. 402-409. Disponible en:<http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infecciones-causadas-bacterias-gramnegativas-multirresistentes-enterobacterias-pseudomonas-90207103>.
5. **García-Hernández A, García Vázquez E, et al.** Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Revista Española Quimioterapia* [Internet]. Año 2011[citado el 27 de octubre del 2014]; 24(2): P 57-66. Disponible en: <http://seq.es/seq/0214-3429/24/2/garcia.pdf>.
6. **Andreu A, Planells I.** Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. *Medicina Clínica (Barcelona)* [Internet]. Año 2008 [citado el 23 de octubre del 2014]; 130(13): P. 481-486. Disponible en:<http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-etilogia-infeccion-urinaria-baja-adquirida-comunidad-resistencia-13119488>.
7. **Blanco M, Cremona A.** Manejo de las infecciones por microorganismos multirresistentes. *Cíc Sati* [Internet]. Año 2009

[citado el 27 de octubre del 2014]. Disponible en: <http://www.sati.org.ar/files/infectologia/2009-Infecciones-por-BGN-productores-de-BLEE-Revision.pdf>.

8. **Morales R, et al.** Terapia de bacterias productoras de $\beta\beta$ -lactamasas de espectro extendido. *Revista Chilena Infectologia* [Internet]. Año 2003 [citado el 19 de septiembre del 2014]; 20: P. 24 - 27. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v20s1/art03.pdf>
9. **Rendón E, et al.** Guía de Práctica Clínica Neumonía adquirida en la comunidad en adultos prevención y tratamiento. Año 2010 [citado el 27 de octubre del 2014]; Disponible en: http://www4.neuquen.gov.ar/salud/images/archivo/Programas_prov/guias_de_practicas_clinicas/5-GPC_NEUMONIA_2010Finy.pdf.
10. **Seral C, et al.** Betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias distintas de *Escherichia coli* y *Klebsiella*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [Internet]. Año 2010 [citado el 23 de octubre del 2014]; 28(1): pp. 12-18. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/ccs-2008-bacteriologia1.pdf>.
11. **George A, et al.** Mechanisms of disease, The New β -Lactamases. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Año 2005 [citado el 27 de octubre del 2014].; 352: P. 380-391. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra041359>.
12. **García M, et al.** *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido. *Sanidad mil* [Internet]. Año 2013 [citado el 24 de octubre del 2014]; 69 (4): P. 244-248. Disponible: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1887-85712013000400003&script=sci_arttext.
13. **Morales J, et al.** Presencia de β -lactamasas de espectro extendido en dos hospitales de Lima, Perú. *Anales Facultad Medicina Lima* [Internet]. Año 2005 [citado el 24 de octubre del 2014]; 66(1): P.24-32. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v66n1/a05v66n1>.
14. **Navarro N, et al.** *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* comunitarias y hospitalarias productoras de β -lactamasas en hospitales de Hermosillo, Sonora. *Salud pública de México* [Internet]. Año 2011 [citado el 21 de septiembre del 2014]; 53(4): P. 341-344. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0036-36342011000400009&script=sci_arttext.

- 15. Guevara P, et al.** Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: Epidemiología, resistencia a los antimicrobianos y opciones terapéuticas. *Kasmera [Internet]*. Año 2011[citado el 23 de octubre del 2014]; 39(2): P. 87 - 97. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0075-52222011000200002&script=sci_arttext.
- 16. Rayo M, et al.** Enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido: su importancia como patógenos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [Internet]*. Año 1999 [citado el 27 de octubre del 2014]; 19(3): P. 116-132. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-1999/ei993c.pdf>.
- 17. García M.** Betalactamasas de espectro extendido. *Revista Cubana Medicina [Internet]*. Año 2013 [citado el 23 de octubre del 2014]; 52(4): P. 272-280. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232013000400006&script=sci_arttext.
- 18. Chávez M, et al.** Bacterias resistentes a los antibióticos en infecciones nosocomiales de un hospital en Colombia. *Revista de enfermedades infecciosas [Internet]*. Año 2012 [citado el 25 de octubre del 2014]; 33 (1): P. 19-25. Disponible en: http://www.amimc.org.mx/revista/2013/33_1/bacterias.pdf.
- 19. Casellas J, et al.** Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la Infectología. *Revista Panamericana de Salud Pública [Internet]*. Año 2011 [citado el 25 de octubre del 2014]; 30(6): P. 519-528. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v30n6/a04v30n6.pdf>.
- 20. García P, et al.** Resistencia bacteriana en Chile. *Revista chilena de Infectología [Internet]*. Año 2003 [citado el 25 de octubre del 2014]; 20(1): P. 11-23. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v20s1/art02.pdf>.
- 21. Cercenado E, et al.** Impacto pronóstico de las betalactamasas de espectro extendido. *Revista Clínica Española [Internet]*. Año 2011[citado el 25 de octubre del 2014]; 211 (3): P. 139-141. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/es/pdf/S0014256511000385/S300/>.
- 22. Blanquer J, et al.** Infecciones comunitarias que requieren ingreso en UCI. *Medicina Intensiva Barcelona [Internet]*. Año 2010[citado el 26 de

octubre del 2014]; 34 (6): P. 388-396. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/medinte/v34n6/puesta.pdf>.

23. **Koneman E, Winn W, Allen S, Janda W, Et al.** Koneman Diagnostico Microbiológico texto y atlas en color. 6^{ta} edición. Traducción: Octavio Giovanniello. Estados Unidos. Editorial Médica Panamericana. 2006. P 162-200.
24. **Murray P, Rosenthal K, Pfaller M, et al.** Murray Microbiología medica. 6^{ta} edición. Traducción: Alberto delgado. Estados Unidos. Editorial Elsevier. 2009. P 179-196
25. **Brooks G, Carrol K, Butel J, Morse S, Mietzner T, et al.** Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. 25^a edición. Traducción: José Blengio Pinto. Estados Unidos. Editorial Mc Graw Hill. 2010. P 146-163
26. **Zurita Jeannete.** Resistencia bacteriana en el Ecuador. 1^{ra} edición. Ecuador. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. 2012. P 13-105.
27. **Mandell GL, Petvi WA Jr. Goodman & Gilman.** Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11^a ed. Traducción: José Blengio Pinto. México DF. Editorial Mc Graw B Hill. 2006. P. 1127 - 1154
28. **Townsend, Courney M., Sabiston** Tratado De Cirugía. Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. 17^a edición. Traducción: Al Catellano. España. Editorial Elsevier. 2005. P. 1185 - 1186
29. **Lozano D, Rivero E, Larrondo M, Zamora R, Herrera M, Araújo L.** Penicilinas. Acta medica [Internet] 1998 [citado el 19 de marzo del 2015]; 8 (1): P. 28-39. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act04198.htm
30. **Rivas B, Rivas MA, Dávila EL, Rodríguez M,** Cefalosporinas. de la primera a la cuarta generación, RFM [Internet]. Año 2002 [citado el 21 de abril del 2015]; 25(2). Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=s0798-04692002000200003&script=sci_arttext

- 31. Arguedas J**, Cefalosporinas. AMPMD [Internet]. Año 2003 [citado el 22 de marzo del 2015]. Disponible en: <https://cefalosporinas.files.wordpress.com/2010/09/cefalosporinas.pdf>
- 32. Moreno K**. Carbapenémicos: tipos y mecanismos de Resistencia bacterianos. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica [Internet]. Año 2013 [citado el 22 de marzo del 2015] LXX (608): P. 599 – 605. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/608/art8.pdf>
- 33. Fresnadillo M, García G, García S**. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. [Internet]. Año 2010 [citado el 30 de abril del 2015]; 28 (2): P. 53- 64. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pidet_articulo=13188595&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=28&ty=49&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=28v28nSupl.2a13188595pdf001.pdf
- 34. Ho PL, Chan WM, Tsang KW, Wong SS, Young K**. Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing Extended-spectrum β -lactamases: a case control study of risk factors and outcomes. Scand J Infect Dis [Internet]. Año 2002 [citado el 30 de abril del 2015]; 34 (8): 567-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12238570>
- 35. Oriente FL, et al**. Estudio de los factores descriptivos en bacteriemia por *Escherichia coli* BLEE: análisis de factores pronósticos. Revista clínica Española [Internet]. Año 2013 [citado el 4 de mayo del 2015]; 213(Espec Congr): P. 212. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/controladores/congresos-herramientas.php?idCongreso=8&idSesion=841&idComunicacion=7760>
- 36. Jiménez A, Alvarado A, Gómez, Carrero G, Fajardo C**. Factores de riesgo asociados al aislamiento de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*, productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. Biomédica [Internet]. Año 2014 [citado 27 de enero del 2015]; 34 (1): P. 16-22. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172011000100006&script=sci_arttext

- 37. Arribas M, Barrena R, Asenjo A, Cánova J, Delgado, Losa GJ.**
Factores predictores de infección urinaria bacteriémica por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido. Med Clin [Internet]. Año 2010 [citado el 4 de mayo del 2015]; 134(9): P. 392–395. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13148836&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=2&ty=133&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=2v134n09a13148836pdf001.pdf